



LA HOMEOPATÍA DE MÉXICO

90 años

Fundada en 1933

EVIDENCIAS CIENTÍFICAS DE LA HOMEOPATÍA

Asociación Médica Homeopática de São Paulo.
Cámara Técnica de Homeopatía.
Consejo Médico Regional del Estado de São Paulo.

ISSN 1870-3666

EDICIÓN ESPECIAL 90 ANIVERSARIO

www.similia.com.mx

LA HOMEOPATÍA DE MÉXICO

Fundada en 1933

CONTENIDO

- | | | | |
|-----------|--|------------|--|
| 3 | <p>Editorial
Para aquellos que demandan evidencias científicas de la homeopatía.
Marcus Zulian Teixeira</p> | 88 | <p>Efectos de las diluciones homeopáticas altas sobre las plantas: revisión de la literatura.
Marcus Zulian Teixeira, Solange M.T.P.G. Carneiro</p> |
| 6 | <p>Homeopatía: una breve descripción de esta especialidad médica.
Marcelo Pustiglione, Eduardo Goldenstein, Y. Moisés Checinski</p> | 101 | <p>Investigación clínica en homeopatía: revisiones sistemáticas y estudios clínicos aleatorizados.
Silvia Waisse</p> |
| 19 | <p>Formación médica en la terapéutica no convencional en el mundo (homeopatía y acupuntura).
Marcus Zulian Teixeira</p> | 112 | <p>Estrógeno potenciado en el tratamiento homeopático del dolor pélvico asociado a endometriosis: Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas.
Marcus Zulian Teixeira, Sérgio Podgaec, Edmund Chada Baracat</p> |
| 34 | <p>Bases científicas del principio de curación homeopática en la farmacología moderna.
Marcus Zulian Teixeira</p> | 123 | <p>Estudio aleatorizado, doble ciego, sobre la eficacia del tratamiento homeopático en niños con amigdalitis recurrente.
Sérgio E. Furuta, Luc L. M. Weckx, Cláudia R. Figueiredo</p> |
| 68 | <p>La solidez de la investigación homeopática fundamental.
Leoni Villano Bonamin</p> | 129 | <p>¿Los medicamentos homeopáticos provocan agravación o efectos adversos dependientes de los fármacos?
Flávio Dantas</p> |
| 75 | <p>Efectos de las diluciones homeopáticas altas sobre los modelos <i>in vitro</i>: revisión de la literatura.
Silvia Waisse</p> | 137 | <p>¿Los medicamentos homeopáticos inducen síntomas en voluntarios aparentemente sanos? Contribución brasileña al debate sobre los estudios patogénicos homeopáticos.
Flávio Dantas</p> |

DIRECTORIO

Director Editorial
Juan Fernando González G.

Coordinador Editorial y de Comunicación Digital
Rafael Mejía Rosas

Coordinador de Arte y Diseño Editorial
L.D.G. Fabiola Reyes Lúa

Asesor Editorial
Dra. Isis María Infante Regalado

Asistente Editorial
Jesús Navarro Hernández

CONSEJO EDITORIAL

Dr. Gustavo Cataldi

Presidente de la Liga Medicorum Homeopathica Internationalis.

Dr. Jorge A. Fernández Pérez

Presidente del Consejo Consultivo Nacional Médico Homeopático, A.C.
Profesor e investigador de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
Miembro del Sistema Nacional de Investigadores.

Dr. Fernando Ochoa Bernal

Coordinador de Homeopatía del Hospital Nacional Homeopático
(Secretaría de Salud).

Dr. Héctor Montfort Cabello

Coordinador del Programa de Educación Médica Continua, del Instituto Superior de Medicina Homeopática de Enseñanza e Investigación (ISMHEI).

Dr. Fernando Domínguez Vello

Miembro fundador del Círculo Mexicano de Homeopatía, A.C.
Coordinador Médico del Proyecto de Atención Médico-Homeopático del Desierto (Wadley S.L.P.).

Dr. Óscar Michel Barboza

Miembro del Colegio de Médicos Homeópatas del Centro, A.C.

Dr. Luis Bárcenas García.

Catedrático e investigador de la Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía.

L.D.G. María de Lourdes Hernández López

Directora de Diseño, Editorial y Comunicación de Propulsora de Homeopatía, S.A. de C.V.

COMITÉ DE ARBITRAJE

Dr. Hugo Aldana Quintero.

Dra. Guadalupe Barajas Arroyo.

Dr. Guillermo Parás García.

Dr. Vicente Rosas Landa Lechuga.

Dra. Victorina Elizabeth Jiménez Sánchez.

Dra. Susana Novelo Pichardo.

Dra. Laura Olivia Molina López.

C.D. María Ernestina Moctezuma Lechuga.

Dra. Jessica M. García Vivas.

Dra. María Elena Ruiz Mandujano.

Dr. Marcus Zulian Teixeira (Brasil).

Dr. Flávio Dantas (Brasil).

Dra. Gloria Alcover Lillo (España).

Dr. Francisco Eizayaga (Argentina).

Dr. Roque Penna (Argentina).

La Homeopatía de México es una revista trimestral, fundada en 1933 y editada desde 1941 por Propulsora de Homeopatía, S.A. de C.V., a través de su División Editorial. **Administración:** Ma. de Lourdes López Anaya y Lola M. López Anaya. Franqueo pagado. Autorizado por SEPOMEX Permiso No. 0040360, Características 22 8251116. Licitud de título No. 2559. Licitud de contenido No. 1639. ISSN 1870-3666. **Fotografía de portada:** Elizabeth Vinck. **Contacto:** 55 5547 9483 ext. 176; contacto@similia.com.mx. Dirección electrónica: homeopatiamex.similia.com.mx
Impresión: Sistemas de Duplicación, S.A. de C.V. (Prioridad Uno), Ciudad de México.

La Homeopatía de México forma parte de la Asociación Mexicana de Editores de Revistas Biomédicas, A.C. (AMERBAC).

Las opiniones expresadas en los artículos publicados son responsabilidad de sus autores, y no reflejan necesariamente la postura editorial de **La Homeopatía de México** ni la de su casa editora, Propulsora de Homeopatía, S.A. de C.V.

La Homeopatía de México es una publicación indizada en Latindex, el Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal; en Periódica, el Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Dirección General de Bibliotecas, UNAM); en Lilacs, índice de Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud y en Imbiomed, Índice Mexicano de Revistas Biomédicas Latinoamericanas.



Editorial

Para aquellos que demandan evidencias científicas de la homeopatía

Marcus Zulian Teixeira*

*Editor Invitado, Dossier Especial: Evidencias Científicas de la Homeopatía.

MD, BC en homeopatía; PhD, Catedrático e investigador, materia de Fundamentos de la Homeopatía, Escuela de Medicina, Universidad de São Paulo (FMUSP); miembro, Cámara Técnica de Homeopatía, Consejo Médico Regional del Estado de São Paulo (CREMESP), Brasil.

Correo: marcus@homeozulian.med.br

Al discutir sobre homeopatía en distintos escenarios, con frecuencia encontramos que la gente reacciona con desconfianza y plantea dudas sobre su fundamento científico y validez terapéutica. Ampliamente difundida en los medios masivos de comunicación, de forma indistinta y reiterada, la falacia – o meta-verdad – que afirma que “no hay evidencias científicas de la homeopatía” se incorpora en el subconsciente colectivo, sirviendo así como estrategia para incrementar el prejuicio y radicalizar las posturas en contra de esta bicentenaria forma de medicina.

Fruto de la desinformación, o bien de la negación de los estudios que son fundamento del paradigma homeopático en muchos campos científicos, el prejuicio es una y otra vez alimentado por artículos adversos publicados en los medios masivos de comunicación y las redes sociales que, a su vez, apenas divulgan los estudios que resultan favorables para la homeopatía.

Para el esclarecimiento de los médicos y la sociedad en general a este respecto, así como para desmitificar actitudes dogmáticas arraigadas culturalmente, la Cámara Técnica de Homeopatía, Consejo Médico Regional del Estado de São Paulo (CREMESP, Brasil), ha preparado, en 2017, el Dossier Especial “Evidencias Científicas de la Homeopatía”. Este proyecto ha recibido el apoyo de la Asociación Médica Homeopática Brasileña (AMHB) y de la Asociación Médica Homeopática de São Paulo (APH) a través de su divulgación en su revista científica *Revista de Homeopatía* [1-3].

Además de describir la situación global de la homeopatía como especialidad médica y su inclusión en los planes de estudio de las escuelas de medicina, el dossier incluye también revisiones sobre líneas de investigación que proporcionan fundamentos para los supuestos homeopáticos, a saber: la similitud terapéutica, los estudios patogénicos homeopáticos, las diluciones agitadas y en serie (diluciones altas – HD (por sus siglas en inglés)) y la individualización basada en la serie de síntomas característicos presentados por el paciente/enfermedad. De forma similar, estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo, revisiones sistemáticas y meta-análisis demuestran la eficacia y seguridad del tratamiento homeopático.

El dossier comienza con una revisión titulada “Homeopatía: una breve descripción de esta especialidad médica”, que aborda los aspectos históricos, sociales y políticos de la institucionalización de la homeopatía en Brasil y su inclusión en los sistemas de atención médica. Además, describe las razones por las que los pacientes buscan este enfoque terapéutico.

La revisión “Formación médica en la terapéutica no convencional en el mundo (homeopatía y acupuntura)” enfatiza la relevancia de la inclusión de la homeopatía y la acupuntura en el plan de estudios de las escuelas de medicina en muchos países alrededor del mundo. Tal inclusión – actualizada a través de distintas modalidades específicas para estudiantes de licenciatura y posgrado, médicos residentes y médicos en ejercicio – es resultado del creciente interés de los pacientes, el cual conduce a un interés similar entre los médicos por aprender sobre tales formas de medicina.

Con el objetivo de proporcionar fundamentos científicos al principio de similitud terapéutica a través del estudio sistemático del efecto de rebote de los fármacos modernos, la revisión titulada “Bases científicas del principio de curación homeopática en la farmacología moderna” aborda cientos de estudios publicados en revistas científicas de alto impacto que demuestran una similitud conceptual y fenomenológica entre el efecto de rebote y la reacción vital (o acción secundaria) que desencadena el tratamiento homeopático. Para ampliar las implicaciones de dicha similitud, el autor describe el uso de los fármacos modernos con base en el principio de similitud terapéutica, conduciendo a la aplicación del efecto de rebote (reacción paradójica del cuerpo) con intención curativa.

Para dar cuenta de la plausibilidad del uso homeopático de las diluciones altas (HD), el presente dossier incluye tres revisiones que describen los avances realizados en investigación fundamental a lo largo de las últimas décadas: “La solidez de la investigación homeopática fundamental”, “Efectos de las diluciones homeopáticas altas sobre los modelos *in vitro*: revisión de la literatura” y “Efectos de las diluciones homeopáticas altas sobre las plantas: revisión de la literatura”. Tales revisiones abordan cientos de experimentos y docenas de líneas de investigación que demuestran en conjunto los efectos de las diluciones altas (HD) en los modelos físico-químicos y biológicos (*in vitro*, en plantas y animales).

Mostrando que los efectos positivos del tratamiento homeopático no son un mero efecto placebo, como se ha difundido ampliamente, la revisión “Investigación clínica en homeopatía: revisiones sistemáticas y estudios clínicos aleatorizados” describe los resultados positivos encontrados en docenas de estudios clínicos homeopáticos controlados con placebo, centrándose en condiciones clínicas variables, así como revisiones sistemáticas y meta-análisis. Estos resultados se ilustran en particular con dos estudios clínicos realizados en prestigias instituciones brasileñas de investigación: “Estrógeno potenciado en el tratamiento homeopático del dolor pélvico asociado a endometriosis: un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas” y “Estudio aleatorizado, doble ciego, sobre la eficacia del tratamiento homeopático en niños con amigdalitis recurrente”.

En lo concerniente a la seguridad del tratamiento homeopático, la revisión titulada “Los medicamentos homeopáticos provocan agravación o efectos adversos dependientes de los fármacos?” demuestra, a través de un análisis de estudios clínicos controlados con placebo, que, aunque leves y transitorios, los medicamentos homeopáticos provocan más efectos adversos, en comparación con el placebo.

La revisión final, “¿Los medicamentos homeopáticos inducen síntomas en voluntarios aparentemente sanos? Contribución brasileña al debate sobre los estudios patogénicos homeopáticos” aborda el desarrollo histórico y el estado de la técnica en la experimentación patogénica homeopática. Estos experimentos se realizan para establecer las propiedades curativas de los fármacos (efectos patogénicos sobre individuos sanos) que fundamentan la aplicación del principio de similitud terapéutica.

A pesar de las continuas dificultades y limitaciones que se oponen al desarrollo de la investigación en homeopatía – en parte debido a aspectos metodológicos y en parte debido a la falta de apoyo institucional y financiero – los estudios clínicos y experimentales descritos en este dossier, que fundamentan los supuestos homeopáticos y confirman la eficacia y seguridad de este enfoque terapéutico – proporcionan una prueba incuestionable de la “disponibilidad de evidencias científicas de la homeopatía”, en contra de la falsa y prejuiciada opinión que ha sido ampliamente difundida. No obstante, aún se requiere de estudios adicionales que mejoren la práctica clínica y esclarezcan algunos aspectos peculiares del paradigma homeopático.

Con la divulgación del presente dossier, preparado con el apoyo de la Cámara Técnica de Homeopatía (CREMESP), esperamos disipar dudas y sensibilizar a nuestros colegas en relación con la validez y relevancia de la homeopatía como tratamiento coadyuvante complementario a cualquier otra especialidad médica con base en principios éticos y de seguridad. Nuestras metas generales son ampliar la comprensión de la enfermedad humana, incrementar los recursos terapéuticos, contribuir a la definición y efectividad de los medicamentos en las enfermedades crónicas, reducir al mínimo los efectos adversos de los fármacos modernos y fortalecer la relación médico-paciente, entre otros aspectos. Seremos así capaces de trabajar juntos, dado que “La más alta y única misión del médico es devolver la salud al enfermo: curar, que es como se le llama” (Samuel Hahnemann, *Organón de la Medicina*, § 1).

REFERENCIAS

1. Cámara Técnica de Homeopatía del Consejo Regional de Medicina del Estado de Sao Paulo (CREMESP, Brasil). Dossier Especial: Evidencias Científicas en Homeopatía. Revista de Homeopatía (São Paulo. Online). 2017; 80 (1/2). Disponible en: <http://revista.aph.org.br/index.php/aph/issue/view/41>.
2. Cámara Técnica de Homeopatía del Consejo Regional de Medicina del Estado de Sao Paulo (CREMESP, Brasil). Dossier Especial: Evidencias Científicas en Homeopatía. Revista de Homeopatía (São Paulo. Impresa). 2017; 80 (Supl 1/2). Disponible en: <http://www.bvshomeopatia.org.br/revista/RevistaHomeopatiaAPHano2017VOL80Supl1-2.pdf>.
3. Technical Chamber for Homeopathy, Regional Medical Council del Estado de São Paulo (CREMESP, Brazil). Special Dossier: Scientific Evidence for Homeopathy. Revista de Homeopatía (São Paulo. Online). 2017; 80 (3/4). Disponible en: <http://revista.aph.org.br/index.php/aph/issue/view/42>.

Homeopatía: una breve descripción de esta especialidad médica

Marcelo Pustiglione¹, Eduardo Goldenstein²,
Moisés Chencinsky³

¹MD, BC en homeopatía, BC en medicina ocupacional; Profesor titular, Práctica Clínica Homeopática, Universidad Federal del Estado de Río de Janeiro (UNIRIO). ²MD, BC en pediatría, BC en medicina psicosomática, BC en homeopatía; MA, PhD, psicología clínica. ³MD, BC en homeopatía, BC en pediatría. Miembros de la Cámara Técnica de Homeopatía, Consejo Médico Regional del Estado de São Paulo (CREMESP), Brasil. Correo: cepah.marcelo@gmail.com

Resumen

La homeopatía es una forma de medicina con 200 años de historia. A lo largo de este tiempo, ha demostrado su capacidad para resolver problemas, a bajo costo, con un amplio alcance y con una aceptación social incuestionable. Según las estimaciones, aproximadamente 500 millones de personas utilizan la homeopatía en todo el mundo, lo que corresponde a alrededor del 7% de la población mundial. Sin embargo, aún existen obstáculos para su integración en la medicina convencional, los cuales deben ser puestos en perspectiva y eliminados. El propósito del presente artículo es contextualizar la homeopatía como una ciencia y un arte tanto en Brasil como en el resto del mundo. Analizamos algunos aspectos relevantes, como el perfil de sus usuarios, las razones para elegir la homeopatía, así como los contextos históricos y sociales para su inclusión en los sistemas educativos y de atención médica. Concluimos que la homeopatía es un sistema médico ético que ofrece un tratamiento sistémico y seguro a los pacientes, con una óptima relación costo-beneficio. La homeopatía debe incluirse en las universidades, escuelas de medicina, así como en todos los niveles del sistema de atención médica, asegurando así su naturaleza histórica como especialidad médica.

PALABRAS CLAVE:

Homeopatía; Medicina; Medicina clínica; Atención médica.

Abstract

Homeopathy is a medical approach with 200 years of history. Along this time it demonstrated its ability to solve problems, with low cost, broad scope and unquestionable social acceptance. According to estimates, approximately 500 million people use homeopathy worldwide, corresponding to about 7% of the world population. However, there are still hindrances to its integration into conventional medicine which need to be put into perspective and

removed. The aim of the present article is to contextualize homeopathy as a science and an art in Brazil and worldwide. We analyzed some relevant aspects, such as the profile of users, their reasons to choose homeopathy, and historical and social contexts for the inclusion of homeopathy into health care and educational systems. We conclude that homeopathy is an ethical medical system that provides systemic and safe treatment to patients with optimal costbenefit ratio. Homeopathy should be included in universities, schools of medicine and at all levels of the healthcare system, thus ensuring its historical nature as a medical specialty.

KEYWORDS:

Homeopathy; Medicine; Clinical medicine; Health care.

Reedición de “Pustiglione M, Goldenstein E, Checinski M. Homeopathy: a brief description of this medical specialty. Rev Homeopatia (São Paulo). 2017;80(3/4):1-15”. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-973273?lang=en>

Introducción

Durante muchas décadas y hasta la actualidad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha apoyado la inclusión de las denominadas “prácticas terapéuticas alternativas” en los sistemas de salud. Dichas prácticas se designan como “medicina tradicional y complementaria” (T&CM, por sus siglas en inglés). En relación con la T&CM, la OMS – cuya misión es “ayudar a salvar vidas y mejorar la salud” - busca facilitar su inclusión en los servicios de salud, prepara lineamientos, estimula la “investigación clínica sobre seguridad y eficacia”, así como actúa como “centro de coordinación para facilitar el intercambio de información” [1].

En su ponencia en la Conferencia Internacional sobre T&CM (Delhi, India, febrero de 2013), la Dra. Margaret Chan, entonces Directora General de la OMS, explicó por qué tales prácticas se consideran un componente relevante de los sistemas de salud. De acuerdo con ella, los usuarios de los servicios de salud en todo el mundo se interesan cada vez más en la T&CM, razón por la cual esta última ha llegado a desempeñar un papel relevante en el desarrollo económico de algunos países, al reducir los gastos en salud. Además, se ha avanzado mucho en la investigación en este campo. Estos hechos llevaron a la OMS a argüir la necesidad de una “integración más completa” de la T&CM en los servicios de salud, en relación con lo cual las dependencias regulatorias y los usuarios del sistema de salud deben discutir cómo podría lograrse tal propósito [1].

En relación con la integración de la T&CM en la medicina convencional, Chan ha afirmado lo siguiente: “Los dos sistemas de la medicina tradicional y occidental no tienen que chocar. Dentro del contexto de la atención médica primaria, pueden combinarse de forma benéfica, utilizando las mejores características de cada sistema y compensando algunas de las debilidades de cada uno de los mismos. Esto no ocurrirá por sí solo. Deben tomarse decisiones en relación con políticas deliberadas, pero puede realizarse con éxito” [1].

Aunque la homeopatía se incluye tradicionalmente dentro de la T&CM, ésta se caracteriza como la más cercana a la práctica clínica occidental; de ahí su considerable relevancia social e institucional. La homeopatía es un forma de medicina bicentenaria, formulada y desarrollada por el médico alemán Samuel Hahnemann (Meissen, 10 de abril de 1755 – París, 2 de Julio de 1843). Destaca por su efectividad, bajo costo, amplio alcance e indisputable aceptación social [2-10].

Desde 1796, cuando comenzó a ser practicada en Sajonia, hasta la fecha, es decir, a lo largo de 220 años, la experiencia acumulada resultante muestra que la homeopatía tiene el potencial de mejorar la salud de la gente, no sólo a un costo más bajo, en comparación con la medicina convencional, sino también, y más particularmente, sin efectos secundarios adversos [5].

Pensamos que ahondar en los fundamentos teóricos y prácticos de la homeopatía mostrará que puede caracterizarse como un sistema médico ético que ofrece atención sistémica y segura al enfermo, con una óptima relación costo-beneficio. Al prescribir el mejor tratamiento para cada caso individual y momento particular de la progresión de la enfermedad (tratamiento individualizado), los médicos homeópatas cumplen absolutamente con los principios éticos de beneficencia y no maleficencia. Al proporcionar a los pacientes y a sus familias/tutores información sobre todos los aspectos relacionados con el tratamiento (distribución del poder), también cumple con el principio de autonomía. Finalmente, la inclusión de la atención homeopática en todos los servicios de atención médica primaria cumplirá con los principios de universalidad y justicia [11].

La implantación adecuada de la homeopatía en los sistemas nacionales de salud ofrecerá al enfermo acceso a esta opción terapéutica. Caso por caso, podría constituir el único tratamiento, o bien utilizarse de forma integrada y complementaria con otras modalidades de tratamiento.

La experiencia muestra que la integración entre la homeopatía y la medicina convencional resulta extremadamente útil para la promoción de la salud, así como para el tratamiento de pacientes con enfermedades crónicas [12]. Además, podría contribuir al tratamiento de enfermedades agudas [12]. Sin embargo, no puede negarse que aún existen problemas con la armonización de estas dos formas terapéuticas, los cuales deben ponerse en perspectiva y resolverse debidamente.

A pesar de todas las dificultades y la publicidad adversa, se estima que alrededor de 500 millones de personas utilizan actualmente la homeopatía como opción terapéutica en todo el mundo [12]. Esto corresponde a alrededor del 7% de la población mundial (alrededor de 7.3 mil millones de personas para julio de 2016) [13].

El incremento en la demanda de atención homeopática en muchos países [12] ha conducido a la necesidad de ampliar la educación en este campo. La homeopatía se encuentra regulada parcialmente para los países de la Unión Europea. En seis de ellos, ésta ya se encuentra integrada al sistema de salud; en 9 países, los estudiantes de medicina reciben cursos introductorios; y en 18 países, los estudios de posgrado en homeopatía cuentan con reconocimiento oficial. India continúa siendo el líder en infraestructura. Alrededor de 260 universidades ofrecen cursos de licenciatura en homeopatía y existen alrededor de 70 cursos de posgrado [12].

El propósito del presente estudio ha sido realizar una revisión descriptiva de las publicaciones que informan sobre el perfil de los individuos que buscan la homeopatía como modalidad terapéutica, así como sobre las razones para tal decisión. Además, proporcionamos una breve descripción de la inclusión de la homeopatía en los sistemas educativo y de salud de Brasil y la sociedad en general, a partir de su arribo y hasta el momento actual, con énfasis en el Estado de São Paulo.

Métodos

En febrero de 2017 realizamos una búsqueda bibliográfica de artículos clasificados como genuinos desde el punto de vista científico, conforme a su origen y autoría. La principal fuente bibliográfica que utilizamos fue *Scientific Framework of Homeopathy - Evidence Based Homeopathy* [Marco científico de la homeopatía – Homeopatía basada en evidencias] (2014), de la *Liga Medicorum Homoeopathica Internationalis* (LMHI) [12] y *Homoeopathy: science of gentle healing* [Homeopatía: ciencia de la curación suave], un dossier preparado por un comité nombrado por el Ministerio de Ayurveda, Yoga y Naturopatía, Unani, Siddha y Homeopatía (AYUSH, por sus siglas en inglés), Gobierno de India (2015) [14].

Debemos observar que, en 2014, en alianza con el Comité Europeo de Homeopatía (ECH, por sus siglas en inglés) y el Consejo Central de Inves-

tigación en Homeopatía (CCRH, por sus siglas en inglés) (India), así como con base en investigación y publicaciones anteriores presentadas en su 69° Congreso (París, julio de 2014), LMHI preparó un resumen del estado de la técnica en homeopatía. El objetivo general de tal publicación fue mostrar los fundamentos científicos de la homeopatía y su lugar en el mercado global actual, para mejorar su visibilidad global y, más particularmente, con miras a la comunidad médica [12]. En 2015, el gobierno de India – país en donde la homeopatía se encuentra incluida en los sistemas educativo, de salud y de investigación – nombró un comité para preparar un dossier que buscara brindar un panorama actualizado y amplio de la homeopatía “comenzando con una breve introducción a la ciencia, su red, infraestructura y estatus en distintas partes del mundo, con especial énfasis en India” [14]. Debe hacerse notar que el dossier se sometió a la revisión de expertos, incluyendo revisores hindúes e internacionales de Francia, Reino Unido, Estados Unidos, Hungría y Brasil – quienes estuvieron representados por Flávio Dantas y Silvia Waisse.

Además, buscamos también artículos en las bases de datos Bireme y SciELO usando las palabras clave “homeopatía”, “medicina clínica” y “prestación de servicios de salud” en portugués, inglés y español. La información sobre instituciones (Asociación Médica Homeopática de São Paulo – APH; Asociación Médica Homeopática Brasileña – AMHB; Departamento de Publicaciones, Instituto Hahnemanniano de Brasil – Dpub-IHB) y otras fuentes fue obtenida en los sitios web oficiales correspondientes. Los datos históricos fueron reunidos a partir de los sitios web de Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz), la Universidad de São Paulo y el diario O Globo. Se tuvo acceso en línea al Diário Oficial del gobierno brasileño.

La información así recolectada fue analizada conforme a los objetivos del estudio. Algunos de los datos se describen en tablas cronológicas o por tema, según se requiere.

Resultados

Nuestra búsqueda localizó alrededor de 150 registros, de los cuales excluimos aquellos con repeticiones y autoría no confiable. De esta manera, se seleccionaron 43 publicaciones para fungir como fuentes para el presente estudio. Con esta base, analizamos el perfil de los usuarios de la homeopatía y las razones que los llevaron a buscar esta forma de trata-

miento. Proporcionamos también un corto resumen del estatus de la homeopatía en Brasil, con énfasis en el Estado de São Paulo.

Perfil de los usuarios de la homeopatía

Con base en los estudios publicados en Europa, India y Brasil [15-27] *Scientific Framework of Homeopathy* [Marco científico de la homeopatía], de LMHI, proporciona un perfil de los usuarios actuales de la homeopatía. Dichos usuarios son individuos con un alto nivel educativo, dentro de un rango de edad de entre 33 y 55 años, con un estilo de vida sano y una actitud positiva hacia la homeopatía [12]. En otras palabras, los datos disponibles indican que los actuales usuarios de la homeopatía son individuos aptos para realizar elecciones con bases sólidas, situación que, de hecho, es deseable en la elección de cualquier tratamiento.

Factores que llevan a los individuos enfermos a buscar la atención homeopática

El resumen preparado por LMHI también informa sobre los factores relacionados con la elección de la homeopatía. Estudios realizados principalmente en Europa [15,16,18,19,21,23,24,26,28] señalan los siguientes determinantes: a) preocupación por los efectos secundarios de otros métodos terapéuticos; b) malos resultados de los tratamientos convencionales o deseo de evitar el uso a largo plazo de dichos tratamientos; c) experiencia positiva; d) preferencia personal o tradición familiar; e) menor costo; f) bienestar general; g) creencias tradicionales en lo inmaterial u holismo; h) conciencia de la ineffectividad de los antibióticos para las enfermedades virales; y i) desconfianza en la medicina convencional [12].

Por lo tanto, podría inferirse que la elección de la homeopatía se debe, por un lado, a una creciente percepción entre sus usuarios de sus virtudes como enfoque terapéutico sistémico, además de libre de efectos adversos y con una relación costo-efectividad razonable. Por otro lado, tal elección se asocia también con una creciente desconfianza en la

medicina convencional [12].

A este respecto, el dossier de CCRH, *Homeopathy: science of gentle healing* [Homeopatía: ciencia de la curación suave], observa: “Se espera tacto, simpatía y comprensión por parte del médico, ya que el paciente no es una mera colección de síntomas, signos, funciones alteradas, órganos lesionados y emociones trastornadas”, sino que el paciente “es un ser humano, con sus miedos y su búsqueda esperanzada de alivio, ayuda y seguridad” [14]. La práctica homeopática cumple completamente con estos requisitos, pues su objetivo “no sólo es afrontar las enfermedades individuales en una persona, sino comprender a la persona en su integridad y aliviar sus molestias” [14].

Reforzando esta tendencia que considera a la homeopatía como elección terapéutica, el dossier de CCRH afirma que, aunque los miles de observaciones y reportes requieren de “ensayos controlados aleatorizados y prácticos (...) A lo largo del tiempo, los remedios homeopáticos se han utilizado con éxito en el tratamiento de diferentes patologías, como las enfermedades pépticas, la ansiedad, las dermatitis atópicas, el autismo, los trastornos de la conducta, la consolidación de fracturas óseas, la conjuntivitis, la varicela, la depresión, la dismenorrea, las cefaleas, el herpes zóster, la gripe (...) las fobias, la litiasis renal (...) los cólicos o los problemas de dentición en los niños, etcétera” [14]. El reporte anterior se basa en la atención brindada a alrededor de 1.1 millones de individuos que han buscado atención primaria en los servicios homeopáticos de Delhi [14]. Además, los autores afirman que la homeopatía se utiliza para el cáncer, VIH/SIDA y estados terminales, para brindar atención paliativa de los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes [14]. Como noticias prometedoras, los autores afirman que: “Los estudios han dado lugar a evidencias en favor de la homeopatía, incluso a través de ensayos controlados aleatorizados y meta-análisis en patologías como diarreas en niños, infecciones del tracto respiratorio en niños (...) fiebre del heno, molestias menopáusicas, enfermedades musculoesqueléticas, osteoartritis (...) rinosfarinitis, artritis reumatoide (...)” [14].

Ventajas de la homeopatía

Después de la descripción y análisis riguroso de una gran cantidad de fuentes actualizadas, incluyendo investigación fundamental, estudios clínicos y revisiones bibliográficas, el dossier de CCRH concluye

que las ventajas del tratamiento homeopático se deben al hecho de que: (a) es “seguro, eficaz y se basa en sustancias naturales”; (b) pues utiliza “sustancias únicas simples en micro-dosis, los medicamentos no se asocian a ningún efecto toxicológico y pueden utilizarse con seguridad en mujeres embarazadas y madres en lactación, en lactantes y niños, así como en la población geriátrica”; (c) en infecciones, “en lugar de actuar directamente sobre los microorganismos, [los medicamentos] ejercen su efecto en el organismo humano (autoprotección) para que pueda combatir el proceso patológico. En consecuencia, no se conoce que los microorganismos hayan desarrollado resistencias frente a los remedios homeopáticos”; (d) “El modo de administración de los remedios es sencillo. No se aplican métodos invasivos y los remedios tienen un buen sabor, lo que incrementa su aceptación”; (e) “La falta de diagnóstico no impide el iniciar el tratamiento con un remedio homeopático”; (f) “El enfoque individualizado del tratamiento está en consonancia con la creciente necesidad de personalizar las terapias, lo cual se está realizando en la era moderna”; (g) “Los remedios homeopáticos no son adictivos – una vez que se produce el alivio, el paciente puede interrumpir fácilmente su administración”; y (h) “El tratamiento es comparativamente más económico que los otros sistemas terapéuticos” [14].

Inclusión de la homeopatía en los sistemas educativo y de salud, así como en la sociedad en general de Brasil, con énfasis en el Estado de São Paulo

“La historia de la homeopatía en Brasil (...) se extiende a lo largo de más de 150 años, cuando se consideran las valiosas contribuciones de la actividad de Benoit Jules Mure o Émile Germon, ambos franceses” [29]. Las evidencias actuales indican que tal historia se extiende a lo largo de 180 años, con base en los registros que describen la actividad homeopática del médico suizo Frederico Jahn, quien “tan tempranamente como en 1836 defendió una tesis titulada ‘Exposición sobre la doctrina homeopática’ en la Escuela de Medicina de Río de Janeiro” [30]. La gran relevancia de este hecho no puede destacarse suficientemente, cuando se considera que Jahn defendió su tesis tan sólo cuatro años después de que las escuelas de medicina de Río de Janeiro y

Bahía recibieran el derecho de ofrecer títulos de doctorado. Además, Jahn influyó en el Dr. Domingos de Azeredo Coutinho de Duque Estrada (1812-1900), quien afirmó que “su primer contacto con la homeopatía fue precisamente por intermediación de Jahn, quien le proporcionó sus primeros libros para aprender sobre la misma”. Más tarde, cuando luchaba contra una epidemia de fiebre escarlatina, Duque Estrada “supuso que era el único homeópata en Río de Janeiro (...) dado que los Dres. Mure y Lisboa aún no ejercían aquí la nueva doctrina” [30].

Antes de pasar a la historia de la homeopatía en Brasil, Émile Germon había desarrollado actividades en el país como investigador, habiendo sido reclutado a principios de la década de 1820 por José Bonifácio de Andrade e Silva (1763-1838), conocido como el “padre” de la independencia brasileña, además de como naturalista, estadista y poeta. Germon regresó a Brasil en 1837, ahora como homeópata en ejercicio [30]. “Germon escribió el primer libro de homeopatía publicado en Brasil (*Manual Homeopático*, 1843) con base en su contacto personal con Hahnemann en París, así como en su experiencia práctica desde su regreso a Brasil en 1837” [29]. A pesar de estas evidencias, “la literatura nombra unánimemente a Benoit Jules Mure (1809-1858) como el introductor de la homeopatía en Brasil” [30]. Conocido en Brasil como Bento Mure, llegó a Río de Janeiro el 21 de noviembre de 1840, fecha que ha sido elegida para celebrar el Día Nacional de la Homeopatía. Más allá de las discusiones sobre quién fue realmente el introductor de la homeopatía en Brasil, destaca el papel de Mure en la divulgación de la homeopatía y en la creación de clínicas para los pobres y esclavos, hasta el punto de llegar a ser conocido como el “médico de la gente”. A este respecto, se vio acompañado por el cirujano portugués-brasileño João Vicente Martins (1808- 1854). La primera farmacia homeopática brasileña, *Botica Homeopática Central*, se estableció en Río de Janeiro en 1843 [29-31].

La homeopatía se considera como una práctica médica en Brasil desde finales del siglo XIX, mencionándose en el Decreto Imperial no. 9,554, del 3 de febrero de 1886, el cual apoyó el reconocimiento oficial de las farmacias homeopáticas [32].

Para entonces, los médicos se habían congregado en la Sociedad de Medicina y Cirugía, creada en 1829, que era aliada del gobierno para el establecimiento de la legislación de salud y para el combate contra las enfermedades [33]. La Sociedad representaba a ambas especialidades: la ‘medicina’, que comprendía a los médicos alópatas (que em-

pleaban terapia con ventosas, extracción de sangre, catarsis, inducción del vómito, expectorantes, agentes exfoliantes y exutorios, entre otros), y la ‘cirugía’, que incluía a cirujanos y parteras.

Once años después, la homeopatía surgió como un ‘tercer enfoque’ y, por lo tanto, podría considerarse como una de las especialidades médicas más antiguas en Brasil. Según Alencastro: “Dos de los cinco médicos que ejercían en Campinas en 1857 eran homeópatas” [29]. En 1886, Pedro Ernesto Albuquerque de Oliveira publicó el primer libro médico impreso en São Paulo, a saber, *Da Febre Typhoide e Enfermidades Sobrevientes no Brasil e seu Tratamento Homeopático* (Sobre la fiebre tifoidea y enfermedades sobrevivientes en Brasil y su tratamiento homeopático) [29].

Desde entonces, a través de asociaciones regionales, los médicos homeópatas han participado activamente en la formación de médicos especialistas, así como de los primeros farmacéuticos, dentistas y veterinarios homeópatas.

La recién llegada homeopatía tuvo un impacto casi inmediato en la sociedad brasileña en la segunda mitad del siglo XIX. Este hecho se evidencia en la literatura brasileña. En el capítulo 13 (“Cuatro en una reunión”) de su novela *A Moreninha* [La Morenita], publicada en 1844 (el mismo año en que su autor se graduó en medicina, una profesión que nunca ejerció), Joaquim Manuel de Macedo (1820-1882) describe una discusión entre cuatro estudiantes de medicina sobre qué enfoque, la alopatía o la homeopatía, debía ser utilizado para tratar a una empleada doméstica que había bebido más de lo debido [34]. Podrían encontrarse ejemplos similares a principios del siglo XX; por ejemplo, aquel de José Bento Monteiro Lobato (1882-1948), el principal escritor brasileño de libros infantiles, cuyo trabajo más famoso es *O Sítio do Pica-pau Amarelo* (La granja del pájaro carpintero amarillo, 1920-47). Abogado y crítico social, Monteiro Lobato abordó la cuestión de la relación costo-beneficio en una carta escrita en 1912 a un amigo, Moura Rangel, en donde describe la diferencia en el costo de los medicamentos convencionales y homeopáticos para el tratamiento de su hijo, que padecía rinitis atrófica. “Él se curó de todo (...) de la rinitis (...) del [problema] de oído (...)” después de tomar unas cuantas dosis de *Mercurius*, seguidas por una dosis de Sulphur, (...) costo de la cura: mil reales [valor actual de alrededor de 15 dólares estadounidenses] (...) En lo que se refiere a la alopatía, a cambio de cura alguna: viajes a São Paulo, fármacos a precio excesivo, dispositivo a precio excesivo y

desesperanza” [35].

En São Paulo, “(...) Los Dres. Alberto Seabra, Murtinho Nobre, Afonso Azevedo, Militão Pacheco y Leopoldo Ramos establecieron (...) el Dispensario Homeopático de São Paulo (...) dedicado a la atención homeopática gratuita” en 1909” [36].

En 1912, se estableció la Escuela Hahnemanniana en el Instituto Hahnemanniano de Brasil (IHB), que incluía un “curso de medicina acorde con las normas contemporáneas, el cual forma a médicos aptos para ejercer ambos sistemas (alopatía y homeopatía)” [37]. Se estableció el Hospital Hahnemanniano en 1916.

El 25 de septiembre de 1918, el Decreto Legislativo no. 3,540 otorgó a IHB el derecho de “certificar a médicos homeópatas” [29]. Por lo tanto, el reconocimiento de la homeopatía como práctica médica y la formación de especialistas cumplirán 100 años en 2018.

Presidido por el médico homeópata y profesor universitario, José E. Galhardo, el Primer Congreso Homeopático Brasileño se celebró en Río de Janeiro en 1926. La 36° edición de este evento nacional– bienal desde la década de 1970 – se realizará en Curitiba en 2018, cumpliendo así 98 años de historia [38]. (Tabla 1).

CBH	Año	Ciudad	Presidente
I	1926	Río de Janeiro-RJ	Dr. José Emygdio Rodrigues Galhardo
II	1950	Río de Janeiro-RJ	Dr. Amaro Azevedo
III	1952 ⁽¹⁾	São Paulo-SP	Dr. Alfredo Di Vernieri
IV	1952 ⁽¹⁾	Porto Alegre-RS	Dr. David Castro
V	1954	Río de Janeiro-RJ	Dr. Amaro Azevedo
VI	1957	Salvador-BA	Dr. Murillo Soares da Cunha
VII	1958 ⁽²⁾	Río de Janeiro-RJ	Dr. Alberto Soares de Meirelles
VIII	1959 ⁽²⁾	Porto Alegre-RS	Información disponible en la literatura
VIII	1961	Curitiba-PR	Dr. Waldomiro Pereira
IX	1962	Río de Janeiro-RJ	Dr. José Carneiro
X	1965	Río de Janeiro-RJ	Dr. Jaime Treiger
XI	1966	Río de Janeiro-RJ	Dr. Mario Magalhães Pecego
XII	1972	São Paulo-SP	Dr. Abrahão Brickmann
XIII	1977 ⁽³⁾	Río de Janeiro-RJ	Dr. Mario Magalhães Pecego
XIV	1978	São Paulo-SP	Dr. Alfredo Castro
XV	1980 ⁽⁴⁾	Petrópolis-RJ	Dr. Roberto Andrade da Costa
XVI	1982	Curitiba-PR	Información disponible en la literatura
XVII	1984	Salvador-BA	Dra. Maria Amélia Soares da Cunha
XVIII	1986	São Paulo-SP	Dr. Waltencir Linhares
XIX	1988	Gramado-RS	Dra. Ângela Augusta Lanner Vieira
XX	1990 ⁽⁵⁾	Vitória-ES	Dr. Ediron Pinho Carpes
XXI	1992	Belo Horizonte-MG	Dr. José de Schembri
XXII	1994	Curitiba-PR	Dr. Marco Antônio Bessa
XXIII	1996	Campo Grande-MS	Dr. José Roberto Campos de Souza
XXIV	1998	Gramado-RS	Dr. Érico Dorneles
XXV	2000	Río de Janeiro-RJ	Dr. Francisco Vargas de Oliveira Villela
XXVI	2002	Natal-RN	Dra. Maria Adelaide Guedes Bezerra
XXVII	2004	Brasília-DF	Dr. Divaldo Dias Mançano
XXVIII	2006	Florianópolis-SC	Dra. Paloma Arias
XXIX	2008	São Paulo-SP	Dr. Arioaldo Ribeiro Filho
XXX	2010	Recife-PE	Dra. Odimariles de Melo Souza Dantas
XXXI	2012	Belo Horizonte-MG	Dr. Mario Cabral
XXXII	2014	São Paulo-SP	Dr. Arioaldo Ribeiro Filho
XXXIII	2016	Campo Grande-MS	Dr. Luiz Darcy G. Siqueira

Tabla 1. Un breve resumen de los 90 años de historia del Congreso Homeopático Brasileño (CBH) [38]

(1, 2) De acuerdo con los registros disponibles, se realizaron dos CBH (III y IV; VII) el mismo año. (3) Primer Encuentro Nacional de Estudiantes Interesados en Homeopatía (ENEIH). (4) La homeopatía es reconocida como especialidad médica. (5) Primer examen para la certificación en homeopatía por parte de la junta médica (Consejo Médico Federal/Asociación Médica Brasileña/Asociación Médica Homeopática Brasileña)

Seis años después de la creación de la Asociación Médica de São Paulo (APM), se estableció la Asociación Médica Homeopática de São Paulo (APH) el 5 de junio de 1936, con el objetivo de “divulgar la doctrina hahnemanniana”. Por lo tanto, se trata de una de las más antiguas entre las asociaciones de especialidades médicas. En 1970, APH se cambió a su propio edificio [39].

El 8 de julio de 1952, la Ley no. 1,552, publicada el 13 de julio de 1952, hizo que la enseñanza de la farmacéutica homeopática fuera obligatoria en todas las escuelas brasileñas de farmacéutica [40]. De esta forma, el alcance ético de cada profesión quedó firmemente demarcado: la práctica clínico-terapéutica homeopática es una atribución exclusiva de los médicos, mientras que la farmacéutica homeopática es atribución exclusiva de los farmacéuticos.

En 1976, el Decreto no. 78,841 aprobó la “Parte General” de la Farmacopea Homeopática Brasileña [41]. El 4 de junio de 1980, la Resolución del Consejo Médico Federal (CFM) no. 1,000 [42] definió a la homeopatía como una especialidad médica “**única, indivisible**” y que, como tal, “**debe ser ejercida por médicos debidamente calificados**”, reafirmando así las estipulaciones en el Decreto Legislativo no. 3.540/1918 (el énfasis es nuestro).

La Resolución de CFM no. 1,000/1980 fue ratificada por las resoluciones no. 1,295/1989 y 1,634/2002 [43] modificadas por la Resolución no. 1,659/2003 [44]. El Apéndice II fue redactado de nuevo en la Resolución de CFM no. 1,763/2005 [45]; el nuevo texto fue aprobado por la Resolución no. 1,785/2006 [46], modificándose de forma parcial con la Resolución no. 1,970/2011 [47].

Junto con la reestructuración nacional de la Asociación Médica Homeopática Brasileña (AMHB), así como a través de un convenio con CFM y la Asociación Médica Brasileña (AMB), AMHB es responsable, desde 1988, de la evaluación de los candidatos para la certificación en homeopatía por parte de la junta médica. De conformidad con las estipulaciones en la Resolución de CFM no. 1,000/1980, ratificada más tarde, la certificación por parte de la junta médica requiere de una capacitación de 2 años en cursos reconocidos por el Consejo de Instituciones de Enseñanza (CEF) de AMHB, bajo la supervisión del Comité Científico y de Evaluación de Cursos de AMHB. Completar tales cursos es obligatorio para realizar el examen requerido para obtener la certificación por parte de la junta médica.

De acuerdo con *Demografía Médica*, publicada conjuntamente en 2015 por la Escuela de Medicina de la Universidad de São Paulo, CFM y el Consejo Médico Regional del Estado de São Paulo (CREMESP) [48], la homeopatía obtuvo el lugar 26° en número de especialistas de entre las 53 especialidades médicas enumeradas. En 2013, CFM registró 2,458 homeópatas certificados por la junta médica, 455 de los cuales eran pediatras, siendo la tercera especialidad más frecuente entre los mismos, después de la alergología y la medicina ocupacional [43]. Alrededor del 20% de los especialistas certificados por la junta médica en medicina familiar y comunitaria, también son homeópatas certificados por la junta médica [49].

En 1977, la Dra. Anna Kossak fue autorizada en examen público como profesora titular de Práctica Clínica Homeopática, Universidad Federal del Estado de Río de Janeiro (UNIRIO). En 1988 fue nombrada profesora catedrática.

AMHB, afiliada a AMB, se estableció en 1979 para representar y apoyar los intereses de los médicos homeópatas en cuestiones científicas, éticas, sociales, económicas y legales [50]. La Asociación continúa en actividad hasta el momento, teniendo como presidente al Dr. Ariovaldo Ribeiro Filho, de São Paulo, durante los dos últimos periodos.

La investigación sistemática en homeopatía comenzó en Brasil en la década de 1980. A este respecto, destaca el Instituto Homeopático François Lamasson - “bajo la responsabilidad del Dr. Izaio Carneiro Soares y del Dr. Gilberto Pozzetti, entonces profesor en la Escuela de Farmacéutica de Araraquara, Universidad Estatal de São Paulo (UNESP)” [51]. También ha sido notable el trabajo de “investigadores homeópatas que realizaron investigación académica sobre la efectividad y eficacia de los tratamientos homeopáticos a lo largo del mismo periodo, como los Dres. Marcelo Pustiglione (Hospital de Funcionarios Civiles de São Paulo) y Mário Sposati (Centro de Salud Experimental de Barra Funda, São Paulo), quienes tuvieron acceso a los programas homeopáticos en los servicios públicos de salud como campo [experimental]” [51]. En este sentido, debemos mencionar también “los estudios realizados por Matheus Marin, de Campinas, sobre la naturaleza y eficacia de los medicamentos homeopáticos con base en hipótesis físicas y en contacto con investigadores de la Universidad Estatal de Campinas (UNICAMP)” [51].

En 1986, la Resolución no. 112 del Instituto Nacional de Atención Médica y Seguridad Social

(INAMPS) con fecha del 21 de enero, implementó un “Programa Homeopático”. En octubre del mismo año, la Oficina Regional de Salud (ERSA) de Marília, São Paulo, realizó la primera convocatoria pública para que los médicos homeópatas se incorporaran a la red de atención médica. La inclusión de la homeopatía en los servicios médicos públicos a lo largo del país, hizo que tuviera una disponibilidad universal para la población en general, independientemente de factores como el nivel educativo y el estilo de vida.

Además de CBH y las reuniones científicas regionales, una contribución adicional para el desarrollo de la homeopatía como ciencia y arte en Brasil estuvo representada por el Simposio Nacional (y el Congreso Internacional) de Investigación en Homeopatía en Instituciones (SINAPIH). A lo largo de 20 años (1987-2008), SINAPIH fue sin duda el punto de reunión más prestigiado para los investigadores

homeópatas en Brasil [52]. Desde su inicio, los objetivos de SINAPIH fueron “promover el avance del conocimiento científico sobre la homeopatía, identificar el campo cubierto actualmente por la investigación homeopática, detectar y discutir aspectos teórico-metodológicos relevantes para la investigación en este campo y promover el intercambio de información entre los investigadores” [52]. Comenzando con el 2º SINAPIH, se definieron 6 áreas principales, que posteriormente caracterizaron las siguientes reuniones: (1) investigación socio-histórica, (2) investigación clínica, (3) investigación de laboratorio, (4) investigación farmacológica y patogénica, (5) evaluación de los servicios de salud y (6) formación de recursos humanos. También a partir del 2º SINAPIH y en adelante, investigadores extranjeros participaron en reuniones, la mayor parte de las cuales fueron patrocinadas por sus instituciones de origen, lo cual es indicativo de la relevancia de SINAPIH (Tabla 2).

Investigadores	Campo de actividad	Institución	País
Bernard Poitevin	Investigación de laboratorio	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale -INSERM	Francia
Jacques Benveniste* Madeleine Bastide	Inmunología y homeopatía	Université Montpellier I	Francia
Jacques Imberechts	Investigación clínica	Homoeopathia Europea	Bélgica
Harris Coulter	Investigación socio-histórica	Columbia University	Estados Unidos
Peter Fisher**	Investigación clínica	Royal Homoeopathic Hospital of London	Reino Unido
Thomas Genneper	Investigación socio-histórica	Institut für Geschichte der Medizin, Robert Bosch Stiftung	Alemania
Francisco Xavier Eizayaga Jr.	Investigación patogénica	Escuela de Medicina, Universidad Maimónides	Argentina

Tabla 2. Participantes internacionales en SINAPIH [52]

* Autor de famosos estudios, incluyendo el artículo sobre la denominada “memoria del agua” [53];

** Médico de la familia real británica.

En 1988, el Comité Interministerial para la Planeación y Coordinación (CIPLAN) aprobó la Resolución no. 4 que introdujo la homeopatía en los servicios médicos públicos [54]. En 1989, las resoluciones CIS/SP 81/89 [55] y SS-90 [56] aprobaron y establecieron los lineamientos generales de la prestación de servicios homeopáticos en los servicios médicos públicos federales y estatales, incluyendo las “acciones integradas de salud” o Sistema Unificado de Salud (SUS). Con base en la Resolución no. 04/88 de CIPLAN, ERSA-4, São Paulo, realizó una convocatoria pública para la contratación de médicos homeópatas [57].

En 1991 se estableció el Departamento Científico de Homeopatía de APM, siguiendo una encuesta de las opiniones de los médicos paulistas, la mayor parte de los cuales aprobaron esta iniciativa. El Departamento continúa en operación hasta hoy en día. Su director actual es el Dr. Sérgio E. Furuta, quien es también presidente de APH. Ese mismo año, varios médicos fueron nombrados profesores de Práctica Clínica Homeopática (UNIRIO), “la única escuela que incluye a la homeopatía en su plan de estudios de la licenciatura de medicina, debido al origen hahnemanniano de la Escuela de Medicina y Cirugía” [29]. Dichos médicos fueron Flávio Dantas y Helio Teixeira (Minas Gerais), Helio Bergo (Espírito Santo), Ana Tereza Dreux Mariani, Cláudio Araújo, Francisco Caixeta y Antonio Carlos Silva Oliveira (Rio de Janeiro), así como Marcelo Pustiglione (São Paulo).

Se estableció un programa de residencia médica en homeopatía en 2004 en el Hospital Universitario Gaffrée y Guinle (HUGG) (UNIRIO). En el año 2016, la Universidad Federal de Mato Grosso Sul realizó una convocatoria para iniciar su propio programa de residencia. Además, merecen mención otras iniciativas en el medio académico, como aquella desarrollada por el Dr. Rubens Dolce Filho en la Escuela de Medicina, Universidad Federal de São Paulo (UNIFESP) y el Dr. Marcus Zulian Teixeira, PhD, en la Escuela de Medicina, Universidad de São Paulo (FMUSP). Varios médicos homeópatas participan en grupos internacionales de investigación en Europa y Sudamérica, incluyendo a Flávio J. Dantas de Oliveira y Silvia Waisse. El Directorio de Grupos de Investigación, Consejo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (CNPq) enumera 24 grupos de investigación homeopática [58].

El 3 de mayo de 2006, la Decisión no. 971 del Ministerio de Salud incluyó a la homeopatía en la Política Nacional de Prácticas Integrales y Complementarias (PNPIC) de SUS, al considerar que “(...) la homeopatía es un sistema médico complejo con un enfoque integra-

do y dinámico del proceso salud-enfermedad, así como acciones para la prevención de las enfermedades y la promoción y recuperación de la salud” [59].

De acuerdo con un artículo publicado en la revista *O Estado de São Paulo*, el 3 de mayo de 2008, “El Ministerio de Salud reporta una creciente demanda de este [sistema] terapéutico desde principios de esta década, lo que representa un incremento mayor al 20%, en comparación con el crecimiento de la población”. Además, “el año pasado, esta especialidad dio cuenta de más de 300,000 consultas dentro del Sistema de Salud Unificado”, lo que corresponde a alrededor del 10% de las visitas de atención primaria a lo largo de ese periodo [60].

La relevancia de la homeopatía, un reflejo del incremento global en el uso de los medicamentos homeopáticos para la atención de personas enfermas y la expansión del mercado global, también se evidencia en el interés de las autoridades de salud, la industria farmacéutica y los consumidores en la seguridad y calidad de los medicamentos homeopáticos. Para asegurar que se logre la calidad deseada, la OMS ha preparado un documento sobre cuestiones de seguridad que enfatiza las buenas prácticas de fabricación (GMP, por sus siglas en inglés) y ofrece lineamientos para la fabricación de medicamentos homeopáticos [61].

Conclusiones

Con base en la información descrita aquí, podríamos afirmar que, además de las ventajas relacionadas con su efectividad (amplio alcance, ausencia de efectos secundarios adversos y bajo costo), como una función de la óptima relación médico-paciente, la homeopatía cumple completamente con los principios éticos – beneficencia/no maleficencia, autonomía y universalidad/justicia [11]. Cada vez surgen más evidencias de los resultados del tratamiento homeopático de enfermedades de cualquier tipo, ya sea agudas, epidémicas o crónicas, además de su utilidad para la atención paliativa.

Por lo tanto, podemos concluir que, como una función de su singularidad como enfoque terapéutico y su trayectoria bicentenaria, reconocida por la mayor parte de los médicos y la sociedad en general, resulta tanto deseable como necesario que la homeopatía sea incluida en las universidades, escuelas de medicina y sistemas de atención médica en todos los niveles de complejidad, para asegurar así su caracterización histórica como especialidad médica.

REFERENCIAS

1. OMS. Traditional Medicine Strategy [Estrategia sobre Medicina Tradicional] 2014-2023. Ginebra; 2013.
2. Pustiglione M. Homeopatía na atención primária – estudos de eficácia. In: I Encontro de Pesquisas Institucionais em Homeopatía Rio de Janeiro; 1987.
3. Pustiglione M, Pezzuolo I, Chencinski YM, Carillo Jr R. Estudo comparativo de eficácia e custo entre tratamento homeopático e clássico em casos de enxaqueca, rinite e asma. *Braz Hom Journal*. 1997;3(3):430-33.
4. Carillo Jr R, Gosik MS, Pereira ATC, et al. Estudo de eficácia do tratamento homeopático versus tratamento alopático em pacientes portadores de transtornos decorrentes do tuberculismo infantil. *Homeopat. Bras*. 2003;9(1):16-22.
5. Salles SAC. Homeopatía, universidades e SUS: resistências e aproximações. São Paulo: Hucitec; 2008.
6. Carillo Jr R, Ruiz R, Pustiglione M. Avaliação comparativa de eficiência e custo dos tratamentos homeopático e convencional em pacientes portadores de tenossinovites. In: Associação Médica Homeopática Brasileira. Anais do XXI Congresso Brasileiro de Homeopatía. Belo Horizonte, s.n., set. 1992. p. 7; e *Pesq. Homeopática*; 1993;8(2):49. Disponível em: <http://lamasson.com.br/biblioteca/biblioteca/pesquisahomeopatica/pesquisa94n1.htm>. Acessado em 22/02/2017.
7. Sortino CB, Homem de Mello, ML, Carillo Jr R, Pustiglione M. Estudo da efetividade do tratamento homeopático na síndrome do climatério. *Hom. Bras*. 1997;1:312-7.
8. Teixeira, M.Z. Ensaio clínico quali-quantitativo para avaliar a eficácia e a efetividade do tratamento homeopático individualizado na rinite alérgica perene. Tese de doutorado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2009.
9. Cruz ACG., Sena CM, Tanure MAG, Boteon JE, Melo EM. Tratamento homeopático de crianças com úlcera de córnea em escudo por ceratoconjuntivite primaveril: relato de casos e aspectos bioéticos. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. 2012;12(4):437-44.
10. Marino R. Homeopatía em saúde coletiva: contribuição ao estudo das epidemias. Dissertação de mestrado, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, 2006.
11. Pustiglione M. Práxis homeopática. In: 33º Congresso Brasileiro de Homeopatía, 2016. Disponível em: <http://www.marcelopustiglione.com/>.
12. LMHI. Scientific framework of homeopathy. Evidence based homeopathy [Marco científico de la homeopatía – Homeopatía basada en evidencias]2015. Edición revisada después del 69º Congreso de LMHI, julio de 2014 (París, Francia). Disponível em: <http://www.lmhi.org/Article/Detail/42>.
13. O Globo. Disponível em: <http://oglobo.globo.com/sociedade/sustentabilidade/populacao-mundial-vai-crescer-53-chegar-112-bilhoes-em-2100-diz-relatorio-da-onu-17003177>. Acesso em: 21/02/2017.
14. Índia. Ministry of AYUSH [Ministerio de AYUSH]. CCRH. Dossier-Homoeopathy, a science of gentle healing Homoeopathy: science of gentle healing [Homeopatía: ciencia de la curación suave]. Edición revisada. Nueva Delhi: CCRH; 2015.
15. Mercer S, Reilly D, Watt GMC. The importance of empathy in the enablement of patients attending the Glasgow Homoeopathic Hospital. *Br J Gen Pract*. 2002;52(484):901-5.
16. Spence DS, Thompson EA, Barron SJ. Homeopathic treatment for chronic disease: A 6-year, university-hospital outpatient observational study. *J Altern Complement Med*. 2005;11(5):793-8.
17. Robinson, T. Responses to homeopathic treatment in National Service general practice. *Homeopathy*. 2006;95:9-14.
18. Lert F, Grimaldi-Bensouda L, Rouillon F, et al. Characteristics of patients consulting their regular primary care physician according to their prescribing preferences for homeopathy and complementary medicine. *Homeopathy*. 2014;103:51-7.
19. Büssing A, Ostermann T, Raak C, Matthiesen PF. Adaptive coping strategies and attitudes toward health and healing in German homeopathy and acupuntura users. *Explore*. 2010;6(4):237-45.
20. Dinges M. The next decade for homeopathy: any lessons from the last decade? *Actas del 66º Congreso de la Liga Medicorum Homoeopathica Internationalis*, Nueva Delhi; 2011.
21. Van Wassenhoven M, Goossens M, Anelli M, et al. Pediatric homeopathy: a prospective observational survey based on parent proxy reports of their children's health-related Quality of Life in six European countries and Brazil. *Homeopathy*. 2014;103(4):257-63.
22. Marques-Vidal P, Pécoud A, Hayoz D, et al. Prevalence and characteristics of homeopathy users in a representative sample of the Lausanne population: CoLaus study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(2):209-13.
23. Steinsbekk A, Lüdtke R. Patients' assessments of the effectiveness of homeopathic care in Norway: a prospective observational multicentre outcome study. *Homeopathy*. 2005;94:10-6.
24. Manchanda RK, Verma SK, Chhatre LV, Kaur H. Homeopathy in urban primary healthcare units of the Delhi Government: an assessment. In: Dinges M, Medical pluralism and homeopathy in India and Germany (1810-2010): a comparison of practices. Stuttgart: Franz Steiner; 2013, p. 91-104.
25. Jacobs J, Chapman EH, Crothers D. Patient characteristics and practice patterns of physicians using homeopathy. *Arch. Fam. Med*. 1998;7(6):537-40
26. LMHI. Framework of the practice: Belgium as an example. Scientific framework of homeopathy: Evidence based homeopathy 2013. Edición revisada después del 67º Congreso de LMHI, septiembre de 2012 (Nara, Japón), 2013, p. 22-26.

27. Colin P. An epidemiological study of a homeopathic practice. *Br Homeopath J.* 2000;89(3):116-21.
28. Sharples FMC, Van Haselen R, Fisher P. NHS patients' perspective on complementary medicine: a survey. *Complement Ther Medicine.* 2003;11:243-8.
29. Pustiglione, M. Homeopatia & cuidados básicos da saúde. São Paulo: Dynamis; 1998.
30. Tarcitano Filho CM, Waisse S. Novas evidências documentais para a história da homeopatia na América Latina: um estudo de caso sobre os vínculos entre Rio de Janeiro e Buenos Aires. *Hist. Cienc. Saúde - Manguinhos.* 2016;23(3):779-98.
31. Velloso VP. Instituto Homeopático do Brasil. Dicionário histórico-biográfico das ciências da saúde no Brasil (1832-1930). Casa de Oswaldo Cruz/Fiocruz. Disponível em: www.dichistoriasaude.coc.fiocruz.br Acesso em: 21/02/17.
32. Brasil. Legislação informatizada - Decreto Nº 9.554 de 3 de fevereiro de 1886 – publicação original. Disponível em: <http://www2.camara.leg.br/legin/fed/decret/1824-1899/decreto-9554-3-fevereiro-1886-543197-publicacaooriginal-53270-pe.html>. Acesso em: 21/02/17.
33. Ferreira LO, Maio MC, Azevedo N. A sociedade de medicina e cirurgia do Rio de Janeiro: a gênese de uma rede institucional alternativa. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos.* 1997;8;4(3):475-91.
34. Pustiglione, M. A Homeopatia e o romantismo brasileiro, 2017. Disponível em: marcelopustiglione.com.
35. Pustiglione, M. A homeopatia na literatura. Monteiro Lobato um arauto da Homeopatia no período pré-modernista brasileiro, 2017. Disponível em: marcelopustiglione.com.
36. Matos, R.M.A. A produção do conhecimento em homeopatia e seu ensino nas faculdades de medicina das universidades federais brasileiras. Dissertação de mestrado, Universidad Federal de Rio de Janeiro, 2009.
37. Kossak, A. Esboço histórico sobre a “lei do semelhante”, fundamento da homeopatia. *Rev Med.* 1981;63(1/2): 1981.
38. Pustiglione, M. O primeiro Congresso de Homeopatia foi realizado há 90 anos, 2016. Disponível em: <http://www.marcelopustiglione.com/>.
- 39 Associação Paulista de Homeopatia (APH). História da APH. Disponível em: <http://aph.org.br/portfolio/historia-da-aph/>. Acesso em: 14/02/17.
40. Corrêa AD, Leite SQM. Ensino da homeopatia na graduação em farmácia: concepções e práticas pedagógicas em instituições do estado do Rio de Janeiro. *Interface.* 2008;12(25):267-80.
41. Brasil. Poder Executivo Federal. Decreto Nº 78.841 de 25 de novembro de 1976 que aprova a primeira edição da farmacopéia homeopática brasileira e dá outras providências. Brasília. Diário Oficial da União, suplemento Nº4, de 06/01/1976.
42. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução Nº 1.000/1980. Brasília. Diário Oficial da União de 21/07/1980. Seção I, Parte II.
43. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução Nº 1634/2002 que dispõe sobre convênio de reconhecimento de especialidades médicas firmado entre o Conselho Federal de Medicina - CFM, a Associação Médica Brasileira - AMB e a Comissão Nacional de Residência Médica - CNRM. Brasília Diário Oficial da União de 29/04/2002, Seção I, p. 81.
44. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução Nº 1.659/2003 que modifica a Resolução CFM Nº 1634/2002. Brasília. Diário Oficial da União de 07/03/2003, Seção I, p. 70.
45. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução Nº 1.763/2005 que dá nova redação ao Anexo II. Brasília. Diário Oficial da União de 09/03/2005, Seção I, p. 189- 192.
46. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução Nº 1.785/2006 que dispõe sobre a nova redação do Anexo II. Brasília. Diário Oficial da União de 26/05/2006, Seção I, p. 127.
47. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução Nº 1.970/2011 que aprova a nova redação. Brasília. Diário Oficial da União de 15/07/2011, Seção I, p. 161.
48. Scheffer M, et al. Demografia Médica no Brasil 2015. Departamento de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina da USP. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. Conselho Federal de Medicina. São Paulo; 2015.
49. São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Disponível em: <http://ses.sp.bvs.br/lis/resource/10660#.WTrqfJlrLZ5>. Acesso em: 15/02/2017.
50. São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. Red de Informação e Conhecimento. Associação Médica Homeopática Brasileira-AMHB- Disponível em: <http://ses.sp.bvs.br/lis/resource/10660#.WLC0Um8rKM8>. Acesso em: 22/02/2017.
51. Luz, M.T. A arte de curar versus a ciência das doenças: história social da homeopatia no Brasil. São Paulo: Dynamis; 1996.
52. Pustiglione, M. Pioneirismo na pesquisa homeopática no Brasil: uma pequena historia da trajetória de 15 anos do Simpósio Nacional – e Encontro Internacional - de Pesquisas Institucionais em Homeopatia (SINAPIH), 2016. Disponível em <http://www.marcelopustiglione.com/>.
53. Davenas E, Beauvais F, Amara J, et al. Human basophil degranulation triggered by very dilute anti-serum against IgE. *Nature.* 1988; 333(6176): 816-8.
54. Brasil. Comissão Interministerial de Planejamento e Coordenação – CIPLAN. Resolução nº 4 de 8 de março de 1988. Diário Oficial da União nº 48, Seção I, p. 3996-3998, Brasília-DF de 11 de março de 1988.
55. São Paulo [Estado]. Secretaria de Estado da Saúde. Deliberação CIS Nº 81 de 29 de novembro de 1989 que aprova as diretrizes gerais para o atendimento em homeopatia. Diário Oficial do Estado de

São Paulo de 29/11/89, Seção I, 99 (222) p. 23-24, 1989.

56. São Paulo [Estado]. Secretaria de Estado da Saúde. Resolução SS-90 de 1 de junho de 1989. Diário Oficial do Estado de São Paulo de 07/07/1989, Seção I, 99 (125), 1989.

57. Mercucci VL. A implantação da Farmácia da DIR I – SES/SP. Dissertação de mestrado, Coordenação dos Institutos de Pesquisa da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, 2004.

58. LATTES/CNPq. Diretório dos Grupos de Pesquisa no Brasil. Disponível em:

http://dgp.cnpq.br/dgp/faces/consulta/consulta_parametrizada.jsf. Acesso em: 21/02/2017.

59. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 971 de 3 de maio de 2006 que aprova a Política nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. Brasília; 2006.

60. São Paulo. Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP. FAPESP na Mídia, Homeopatia ganha espaço no SUS, mas só 110 municípios a adotam. Publicado em: O Estado de São Paulo (Vida) el 3 de mayo de 2008. Disponível em:

<http://www.bv.fapesp.br/namidia/noticia/23678/homeopatia-ganha-espaco-sus-so/>. Acesso em: 22/02/2017.

61. OMS. Aspectos de seguridad en la preparación de medicamentos homeopáticos. Ginebra; 2009. Disponible en 62: <http://www.who.int/medicamentos/areas/traditional/Homeopathy.pdf?ua=1>.

Formación médica en la terapéutica no convencional en el mundo (homeopatía y acupuntura)

Marcus Zulian Teixeira*

*MD, BC en homeopatía; PhD, catedrático e investigador, materia de Fundamentos de la Homeopatía, Escuela de Medicina, Universidad de São Paulo (FMUSP); miembro, Cámara Técnica de Homeopatía, Consejo Médico Regional del Estado de São Paulo (CREMESP), Brasil. Correo: marcus@homeozulian.med.br

Resumen

Antecedentes: Utilizadas de forma complementaria, alternada o integrada con la medicina convencional, la demanda de la población por las terapias no convencionales se ha incrementado considerablemente en las últimas décadas, requiriendo de los médicos un conocimiento de las nociones básicas de tales enfoques terapéuticos para orientar a sus pacientes en relación con tratamientos distintos a aquellos que suelen prescribir. Entre las mismas, la homeopatía y la acupuntura se han considerado especialidades médicas en Brasil durante varias décadas. **Objetivo:** Describir el estado actual de la formación médica en terapias no convencionales (homeopatía y acupuntura) alrededor del mundo. **Métodos:** Actualizamos los datos relacionados con los estudios y revisiones publicados hasta 2013 a través de una revisión de los estudios más recientes incluidos en la base de datos PubMed. **Resultados:** En todos los países, la enseñanza de terapias no convencionales se considera un tema relevante para la formación de médicos como una función del creciente interés de la población en su uso, con un amplia variedad de enfoques dirigidos a los estudiantes de licenciatura y posgrado, médicos residentes y profesionales con otras especialidades médicas. **Conclusiones:** Las escuelas brasileñas de medicina deben proporcionar a los estudiantes de licenciatura y posgrado, así como a los médicos residentes, un conocimiento preciso de los supuestos teóricos y enfoques clínico-terapéuticos propios de la homeopatía y la acupuntura, entre otras terapias no convencionales.

PALABRAS CLAVE:

Formación médica; Medicina complementaria y alternativa; Homeopatía; Acupuntura; Actitud; Plan de estudios.

Abstract

Background: Used as complementary to, alternating or integrated with mainstream medicine, the population's demand for non-conventional therapies has substantially increased in the past decades, requiring from doctors knowledge on the basic notions of such therapeutics to orient their patients regarding treatments different to the ones they usually prescribe. Among them, homeopathy and acupuncture are considered medical specialties in Brazil for various decades. **Aim:** To describe the current state of medical education in non-conventional therapies (homeopathy and acupuncture) around the world. **Methods:** We updated data resulting from studies and reviews published until 2013 through a review of more recent studies included in database PubMed. **Results:** In all countries the teaching of non-conventional therapies is considered a relevant topic for the training of doctors as a function of the increasing interest of the population in their use, with a broad range of approaches targeting undergraduate and graduate students, medical residents and doctors from other medical specialties. **Conclusions:** The Brazilian medical schools must provide undergraduate and graduate students and medical residents accurate knowledge on the theoretical assumptions and clinical-therapeutic approaches proper to homeopathy and acupuncture, among other non-conventional therapies.

KEYWORDS:

Medical education; Complementary and alternative medicine; Homeopathy; Acupuncture; Attitude; Curriculum.

Reedición de "Teixeira MZ. Medical education in non-conventional therapeutics in the world (homeopathy and acupuncture). Rev Homeopatia (São Paulo). 2017;80(3/4):16-35". Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/hom-12032?lang=en>

Introducción

El uso de terapias no convencionales para el tratamiento de varias enfermedades y trastornos de la salud se ha incrementado considerablemente en las últimas décadas. Tales terapias se utilizan de forma alternada, complementaria o integrada a la medicina convencional en todos los países y estratos de la población. Esta situación requiere que los médicos dominen las nociones fundamentales que subyacen a tales terapias, para ser capaces de orientar a los pacientes que desean someterse a tratamientos distintos a aquellos que suelen prescribir.

Dado que en Estados Unidos millones de individuos (30% de los adultos y 12% de los niños) emplean alguna forma de tratamiento no convencional, los Institutos Nacionales de Salud (NHI, por sus siglas en inglés) cuentan con una dependencia dedicada específicamente a la investigación, divulgación y control de tales prácticas (Centro Nacional de Salud Complementaria e Integral (NCCIH, por sus siglas en inglés) [1]. Estas prácticas se clasifican como "enfoques médicos complementarios" cuando se trata de prácticas o productos no convencionales, así como "de salud integral" cuando se trata de recursos complementarios añadidos a la atención médica convencional.

En Brasil, después de que el Ministerio de Salud lanzó la Política Nacional de Prácticas Integrales y Complementarias (PNPIC) en 2006, la expresión “prácticas integrales y complementarias” (PIC) comenzó a utilizarse en la literatura nacional. Sin embargo, dado que el término “medicina complementaria y alternativa” (CAM, por sus siglas en inglés) aún se emplea de forma generalizada en los estudios sobre este campo, también lo utilizamos en la presente revisión para designar las prácticas, enfoques y tratamientos médicos no convencionales.

Aunque la Asociación Médica Brasileña (AMB) y el Consejo Federal de Medicina (CFM) reconocen a la homeopatía y acupuntura como especialidades médicas desde 1980 y 1995, respectivamente, éstas tienen poca disponibilidad en los servicios médicos públicos y privados frente a la demanda real. Paradójicamente, un estudio realizado por el Consejo Médico Regional del Estado de São Paulo (CREMESP) y CFM en 2013 (*Medical Demography in Brazil* [Demografía Médica en Brasil]) [2] evidenció que la acupuntura y la homeopatía ocuparon los sitios 22° y 28° en número de profesionales, respectivamente, entre las 53 especialidades médicas analizadas. Un estudio similar realizado en 2015 [3] mostró que éstas ocupaban los sitios 27° y 31°, respectivamente.

Dado que estos enfoques no se incluyen en el plan de estudios estándar de las escuelas de medicina, los médicos no se encuentran preparados para discutir las distintas medicinas complementarias y alternativas (CAM) con los pacientes, lo que produce una brecha en los enfoques terapéuticos y/o en la relación médico-paciente. Este hecho por sí solo debe servir como un detonador para que las escuelas de medicina enseñen a los estudiantes de licenciatura y posgrado, así como a los médicos residentes, los principios básicos, evidencias científicas y enfoques clínico-terapéuticos de la medicina no convencional. Además, la incorporación efectiva de las PIC en los servicios de salud como coadyuvantes del tratamiento convencional, incrementará la eficiencia, eficacia y efectividad de las intervenciones médicas en las distintas especialidades y campos de acción.

Para contribuir al debate sobre la necesidad de aceptar e incorporar CAM en el plan de estudios de las escuelas de medicina que promovemos desde 2004 [4-9], realizamos la presente revisión actualizada sobre la validez de la enseñanza de homeopatía y acupuntura a los estudiantes de licenciatura y posgrado (médicos residentes), las actitudes de los usuarios y médicos a este respecto, las correspondientes iniciativas para la formación médica en varios

países, así como los beneficios de estos esfuerzos para la sociedad en general y para la formación de los médicos.

Materiales y métodos

Las principales fuentes de evidencias reunidas en estos estudios fueron estudios y revisiones que publicamos hasta 2013 [4-9], a los que se añadieron nuevos estudios publicados de 2013 a 2017. Tales estudios se encontraron en la base de datos PubMed usando las palabras clave “formación médica”, “actitud”, “plan de estudios”, “CAM”, “homeopatía” y “acupuntura”. Describimos las iniciativas brasileñas para la formación médica en Brasil, en comparación con otros países.

Relevancia de la enseñanza de la medicina complementaria y alternativa (CAM) a estudiantes de la licenciatura en medicina

Interés en CAM y su uso por parte de la población mundial

En el primer estudio (1990) sobre la prevalencia, costo y uso de CAM en Estados Unidos, Eisenberg et al. [10] estimaron que el 34% de la población adulta del país utilizó este tipo de tratamientos, lo que corresponde a 427 millones de visitas/año a profesionales médicamente calificados. Este estudio fue repetido en 1997 [11] cuando se detectó un incremento en la búsqueda de CAM (42% de la población, 629 millones de visitas/año), el cual representa un costo adicional de 27 mil millones de dólares estadounidenses para la población de Estados Unidos, dado que tales tratamientos no estuvieron disponibles en los servicios médicos públicos y no fueron reembolsados por el seguro médico. Un estudio realizado más tarde, en 2002 [12], encontró que la prevalencia del uso de CAM permaneció constante, así como que dos ó más formas fueron utilizadas por 72 millones de adultos en Estados Unidos. Un estudio realizado en Europa [13] evidenció resultados similares: el 46% de los ciudadanos alemanes y el 49% de los franceses reportaron el uso de CAM.

En un estudio realizado en Florida, Estados Unidos, en 1998 [14], el 62% de los residentes adul-

tos reportó haber utilizado una 1 ó más CAM, de entre 11 modalidades incluidas en una lista, con una mayor predominancia de los remedios caseros (31%), dietas (24%), relajación (20%) y medicina herbolaria (18%). En 2002 [12], las prácticas terapéuticas utilizadas con mayor frecuencia fueron la medicina herbolaria (18.6%; 38 millones de usuarios) y la quiropráctica (7.4%; 15 millones de usuarios). Un estudio de amplio alcance sobre el uso de CAM en Estados Unidos (*National Health Interview Survey* [Encuesta Nacional de Entrevistas de Salud], 2007) [1,15] mostró que las 10 modalidades más utilizadas por los adultos fueron las siguientes: productos naturales (17.7%), respiración profunda (12.7%), meditación (9.4%), quiropráctica y osteopatía (8.6%), masaje (8.3%), yoga (6.1%), dietas (3.6%), relajación profunda (2.9%), visualización guiada (2.2%) y homeopatía (1.8%).

A pesar de la heterogeneidad entre los estudios, una revisión sistemática estimó la prevalencia del uso de CAM en el Reino Unido [16], incluyendo 89 estudios (2000- 2011) y 97,222 participantes. Siendo variable dependiendo de la calidad de los estudios, el uso prevaleciente promedio de CAM fue del 41% al año y del 52% a lo largo de la vida. La modalidad utilizada con mayor frecuencia fue la medicina herbolaria, seguida de la homeopatía, la aromaterapia, el masaje y la reflexología. Al concluir que una gran parte de la población utilizaba CAM, los autores enfatizaron que los profesionales de la salud requerían tener un conocimiento suficiente para brindar asesoría responsable a los pacientes.

Los estudios sobre las razones que llevan a la población de Estados Unidos a buscar tratamientos no convencionales, mostraron que la principal fue la insatisfacción con la medicina convencional [17,18]. Una segunda razón fue alcanzar una comprensión holística de la enfermedad (interrelación cuerpo-mente-espíritu) [19]. De forma análoga, estudios realizados en Brasil [20,21] mostraron que los pacientes buscan la homeopatía debido a las siguientes razones: insatisfacción con la medicina convencional, evitación de los efectos secundarios de los fármacos convencionales, mejoramiento de la relación médico-paciente y búsqueda de un tratamiento que considere al individuo como un todo (cuerpo-mente-espíritu). Entre los pacientes con cáncer, también se menciona el mejoramiento del sistema inmunológico [22,23].

Estudios recientes realizados en varios países mostraron una vez más que CAM es utilizada por una parte significativa de la población (más del 50%) de forma complementaria o integral para innumerables trastornos y enfermedades: Alemania (cán-

cer) [22-24], Corea (neuropsiquiatría) [25], Alemania (epilepsia) [26], Canadá (neurología pediátrica) [27], Arabia Saudita (dermatología) [28], Serbia (cáncer) [29], Australia (cáncer) [30] y Taiwán (traumatismo cerebral) [31], entre otros.

Relevancia de la enseñanza de CAM para los médicos

El segundo estudio realizado en Estados Unidos [11] mostró que más del 60% de los usuarios de CAM no reportaron este hecho a sus médicos. La investigación realizada con pacientes con cáncer de mama reveló que evitan discutir el uso concomitante de CAM con sus médicos porque esperan reprobación, debido a la incredulidad y falta de confianza de los profesionales a este respecto [32,33]. La falta de interés de los médicos en el uso de CAM complementarias podría representar un riesgo para los pacientes, debido a posibles interacciones medicamentosas o efectos adversos [34,35].

La gran mayoría de los médicos no se encuentran preparados para responder preguntas ni para orientar a sus pacientes en relación con los mecanismos de acción, indicaciones terapéuticas y efectos adversos de CAM, o bien con respecto a las interacciones medicamentosas [35,36]. Factores adicionales, como un diálogo insuficiente entre los médicos convencionales y no convencionales, dudas sobre las capacidades de los profesionales y riesgo de expectativas no realistas en relación con la cura, colocan a los pacientes en una posición de incertidumbre frente a CAM. La inclusión sistemática de la información sobre CAM en el plan de estudios de las escuelas de medicina, además de reducir el prejuicio habitual, ofrecería a los futuros médicos el conocimiento requerido para que sus pacientes se beneficien adecuadamente de CAM [6,37-43].

Además, la inclusión de temas relacionados con CAM en el plan de estudios de las escuelas de medicina añadiría a la atención médica componentes humanizantes y centrados en la salud [7,44], al revelar el amplio alcance, complejidad e incierta naturaleza de la práctica médica, con el desarrollo de habilidades adicionales para la toma de decisiones clínicas y promoción de nuevos fundamentos para la investigación futura [45-47].

El uso coadyuvante sistemático de CAM en enfermedades severas [22-27] y difíciles de tratar [48-51] podría mejorar la respuesta terapéutica y calidad de vida de los pacientes. En varias iniciativas [52-54], la integración de las prácticas convencionales y no convencionales ha mejorado la calidad de la

prestación de servicios médicos y su relación costo-efectividad.

Actitudes de médicos y estudiantes hacia CAM

Actitudes de los médicos

La ignorancia de los principios de CAM por parte de los médicos frustra a los pacientes que la utilizan de forma concomitante con el tratamiento convencional. La razón es que son privados de una orientación segura en relación con las principales indicaciones y posibles riesgos de CAM [55-57].

De forma paralela al creciente interés de los pacientes en CAM, ha surgido una necesidad entre los médicos de satisfacer tal demanda, que en Estados Unidos es canalizada a profesionales no calificados desde el punto de vista médico. Junto con la aversión de los pacientes hacia el sistema de salud convencional, la insatisfacción de los médicos con ese mismo enfoque ha incrementado el interés de estos últimos en CAM [58,59].

El meta-análisis de 12 estudios de las actitudes de los médicos convencionales hacia CAM, mostró que la calificaron como moderadamente efectiva [60]. Un estudio sobre la actitud de los médicos generales en Victoria, Australia, [61] hacia CAM, mostró que la acupuntura, la hipnosis y la meditación tuvieron una buena aceptación, siendo mencionadas por el 80% de sus pacientes y utilizadas por el 50% de los mismos. Los médicos en el estudio reportaron contar con formación en varias modalidades: meditación (34%), acupuntura (23%), terapia con vitaminas-minerales (23%), hipnosis (20%), medicina herbolaria (12%), quiropráctica (8%), naturopatía (6%), homeopatía (5%), sanación espiritual (5%), osteopatía (4%), aromaterapia (4%) y reflexología (2%). Alrededor del 30% de los entrevistados expresaron su interés en aprender quiropráctica, medicina herbolaria, naturopatía y terapia con vitaminas-minerales.

En un estudio de médicos en Denver, CO, Estados Unidos [62], sobre su experiencia personal y la de sus pacientes con CAM, el 76% de los entrevistados reportó contar con pacientes que utilizaban CAM, al 59% les plantearon preguntas sobre modalidades particulares, el 48% había recomendado CAM a sus pacientes y el 24% la habían utilizado ellos mismos. Pocos médicos reportaron sentirse cómodos discutiendo sobre CAM con sus pacientes y la mayor parte de los mismos (84%) consideró que

debía aprender más para despejar las dudas de sus pacientes de forma adecuada.

Un estudio de las actitudes, conocimientos e interés de pediatras de Michigan, Estados Unidos, en relación con CAM [63], mostró que más del 50% de los mismos tenía interés en tomar cursos, la utilizarían ellos mismos y la recomendarían a sus pacientes. Las modalidades preferidas fueron: biorretroalimentación (23.6%), grupos de auto-ayuda (23.3%), relajación (14.9%), hipnosis (13.8%) y acupuntura o acupresión (10.9%). Otros estudios realizados en otros sitios con médicos de distintas especialidades (cirujanos, oncólogos, etcétera) evidenciaron un interés similar en el uso y aprendizaje de CAM [64-69].

Estudios recientes de médicos con distintas especialidades y de diferentes países, incluyendo China [70], Hungría [71], México [72], Alemania [73,74], Irán [75], Estados Unidos [76,77], Australia [78] y el Reino Unido [79], entre otros, encontraron resultados similares. Los médicos expresaron interés en aprender sobre CAM y los resultados evidenciaron la necesidad de los médicos de conocer los principios, evidencias científicas y enfoques clínicos-terapéuticos de distintas modalidades de CAM.

Actitudes de los residentes y estudiantes de medicina

Un estudio realizado con estudiantes de medicina en la Universidad de Düsseldorf (Alemania) [80] evidenció que los entrevistados tenían conocimiento de CAM, experiencia personal como usuarios e interés en aprender una o más modalidades. Las modalidades preferidas fueron: acupuntura (55.7%), homeopatía (42.1%), entrenamiento autógeno (24.9%) y reflexología (11.4%), porque consideraban que éstas eran las más eficaces. Un estudio realizado con 800 estudiantes de medicina en dos escuelas en Melbourne (Australia) [81], encontró actitudes positivas hacia CAM e interés en aprender sobre ello, mientras que pocos estudiantes tenían conocimientos concretos sobre este tema. Un estudio realizado con estudiantes de medicina en Singapur [82] detectó actitudes positivas hacia CAM: el 92% de los entrevistados consideraron que las nociones y métodos de CAM podrían beneficiar a la medicina convencional, el 85% tenía interés en aprender sobre ello, mientras que el 91% afirmó que CAM podría desempeñar un papel significativo en su práctica médica futura.

De manera análoga, un estudio realizado con estudiantes de 1er y 2do año de la escuela de medicina de la Universidad de Georgetown, Washington DC, Estados Unidos [83], encontró que la ma-

yor parte de los entrevistados (91%) estaba de acuerdo en que CAM comprende nociones y métodos que pudieran beneficiar a la medicina, el 85% aseguró que el conocimiento sobre CAM es relevante para los futuros proveedores de atención médica y más del 75% que CAM debe incluirse en el plan de estudios. El nivel de información preferido fue aquel que permita brindar asesoría a los pacientes, mientras que las modalidades preferidas fueron la acupuntura, quiropráctica, medicina herbolaria y suplementos alimenticios. Además, otros estudios evidenciaron resultados similares [84-87].

Un estudio de las actitudes de los estudiantes de medicina en la escuela de medicina de la Universidad de São Paulo [5] hacia la homeopatía y la acupuntura, encontró que más del 85% de los entrevistados consideraron que deben incluirse en el plan de estudios de licenciatura; el 65% expresó un interés considerable en aprender sobre las mismas. Aunque la mayor parte tenía poco o nulo conocimiento del tema (76%), el 67% de los participantes reportó que consideraba que CAM tiene un cierto nivel de eficacia, siendo las enfermedades crónicas su principal indicación, de manera exclusiva (37%) o en conjunto con padecimientos agudos (29%). Alrededor del 35% de los entrevistados fue partidario de clínicas ambulatorias para ambas modalidades en los servicios médicos públicos; el 34% consideró que deben estar también disponibles en los hospitales; el 60% consideró su integración con la medicina convencional.

Para evaluar un programa de residencia médica de 4 años en medicina familiar integral realizado en la Universidad de Washington (Estados Unidos), en donde CAM se encuentra incluida en el plan de estudios convencional, un estudio realizado con 39 residentes de 3er y 4to año encontró que el 80% de los entrevistados consideró que el programa debe ofrecer formación en CAM. La mayor parte de los mismos ya había recomendado algunas modalidades de CAM a sus pacientes el año anterior [88]. Un estudio realizado con 153 médicos residentes de un programa de medicina familiar en Arkansas (Estados Unidos) [89], encontró que la mayoría tenía un conocimiento mínimo sobre CAM, no preguntaba a sus pacientes sobre el uso de CAM y se sentía incómodo al discutir sus beneficios y riesgos potenciales con sus pacientes. Sin embargo, la mayor parte de los entrevistados expresó interés en aprender sobre CAM.

La Asociación de Escuelas de Medicina de Estados Unidos [Association of American Medical Colleges] afirmó que los estudiantes de medicina de-

ben tener suficiente conocimiento sobre CAM para ser capaces de brindar asesoría a sus pacientes sobre los posibles beneficios y riesgos de cada modalidad [90].

Estudios recientes enfatizan la falta de conocimiento sobre CAM de los estudiantes de medicina y residentes a lo largo de sus años de formación, así como su considerable interés en aprender sobre ello, reforzando de esta manera la relevancia de la inclusión sistemática de CAM en el plan de estudios estándar [91-94].

Formación médica en CAM alrededor del mundo

Como respuesta al creciente interés en CAM, las escuelas de medicina, así como los programas de residencia y licenciatura, han comenzado a incluirla en el plan de estudios, después de haber advertido que de ese modo extienden el radio de acción de la medicina y mejoran la relación médico-paciente [95].

En el Reino Unido, la legislación considera la educación de posgrado para los médicos. En 1993, la Asociación Médica Británica [96] recomendó que las escuelas de medicina ofrezcan cursos introductorios sobre CAM a todos los estudiantes de licenciatura. Tres años después [97], el 23% de las escuelas de medicina había incluido materias para enseñar los conceptos básicos de CAM. En 1999, el 40% de las escuelas de medicina en la Unión Europea incluían cursos sobre CAM [98]. En 1997, la Orden Francesa de los Médicos reconoció que la homeopatía debe ser prescrita por médicos con formación universitaria a nivel posgrado.

En algunos estados de Estados Unidos (Arizona, Nevada y Connecticut, entre otros) existen dependencias para certificar a los médicos homeópatas. El Instituto de Homeopatía de Estados Unidos [*American Institute of Homeopathy*] confiere estatus de diplomado (especialidad avanzada) (Dht) a los médicos, mientras que el Consejo de Certificación Homeopática [*Council of Homeopathic Certification*] otorga certificados en homeopatía clásica. Algunos estados otorgan licencias a médicos especializados en acupuntura. Reflejando los cambios demandados por la población del país, la edición más reciente del Manual de Ética del Colegio Estadounidense de Médicos [*American College of Physicians*] incluye una sección específica sobre “terapias alternativas” y re-

comienda a los médicos respetar la decisión de sus pacientes de utilizar tratamientos no convencionales [99].

Un gran número de escuelas de medicina en Estados Unidos ofrecen conferencias sobre medicina holística o CAM [100]. Un estudio realizado en 1995 por la Sociedad de Maestros de Medicina Familiar [*Society of Teachers of Family Medicine*] en 97 escuelas de medicina, encontró que el 39.2% de las mismas brindaba alguna forma de formación en CAM a médicos residentes, en su mayor parte en forma de cursos opcionales (72.2%). De entre los programas de residencia con sede universitaria para los médicos familiares, el 28.1% ofrecía formación en CAM [101].

Un estudio realizado en 1997/98 con 117 escuelas de medicina en Estados Unidos mostró que el 64% de las mismas incluía conferencias sobre CAM [102]. Un estudio realizado en 1998 con escuelas de medicina en Canadá encontró que el 81% incluía temas de CAM en el plan de estudios, siendo la acupuntura y la homeopatía las modalidades impartidas de forma más generalizada [103]. En 1998/99, un estudio con 80 escuelas de medicina en Japón encontró que el 20% enseñaba CAM, siendo la acupuntura la modalidad predominante [104].

En un estudio sobre la formación en CAM en Estados Unidos [105], los encuestados fueron 73 directores de cursos (de 53 escuelas de medicina). Los temas enseñados con mayor frecuencia fueron acupuntura (76.7%), herbolaria y botánica (69.9%), meditación/relajación (65.8%), espiritualismo/fe/oración (64.4%), quiropráctica (60.3%), homeopatía (57.5%) y nutrición/dietas (50.7%). Aunque la cantidad de tiempo dedicado a temas individuales varió enormemente, la mayor parte recibió alrededor de 2 horas de instrucción. El curso de CAM 'típico' fue patrocinado por un departamento clínico (64.9%) en forma de optativa (75.3%) impartida en el primer o cuarto año de la escuela de medicina e incluyó menos de 20 horas de instrucción (52.1%). La mayor parte de los cursos fueron impartidos por personas identificadas como prescriptores o médicos especializados en CAM. La mayor parte de los cursos buscaron enseñar nociones generales de CAM (61.6%), mientras que muy pocos enfatizaron las evidencias científicas de CAM y su efectividad u ofrecieron formación práctica en técnicas específicas (17.8%).

Aunque la homeopatía y la acupuntura son reconocidas como especialidades médicas en Brasil desde 1980 y 1995, respectivamente, éstas fueron incorporadas en el plan de estudios sólo por muy po-

cas escuelas de medicina, en su mayoría como materias optativas [4,6,8].

Propuestas para la formación médica en CAM

Cursos de licenciatura

En Alemania se desarrolló un proyecto para integrar procedimientos naturales de curación en la enseñanza e investigación en la Universidad Ludwig-Maximilian, Múnich [106]. Esta materia optativa para los estudiantes de medicina incluye enseñanza sobre la investigación y principios de la acupuntura, terapia manual, nutrición, homeopatía, hidroterapia y medicina herbolaria. Se abordan las evidencias científicas de los efectos y eficacia, indicaciones y contraindicaciones de cada modalidad y se ofrece formación práctica.

En Taiwán [107] y Japón [108] se desarrollaron propuestas para integrar la medicina occidental y oriental (china) comenzando con la formación médica fundamental. La justificación subyacente a estas propuestas es la creencia de que un sistema unificado de atención médica reducirá los gastos en salud en general.

La Universidad de Arizona [109], pionera en la formación médica en CAM en Estados Unidos desde 1983, ofrece a los estudiantes de licenciatura de 4to año una materia optativa en medicina integral desde 1997. El objetivo general es indagar temas abordados superficialmente a lo largo de los primeros años del curso y brindar experiencia clínica. Se han establecido iniciativas similares en otras escuelas de medicina [110,111].

Según el Centro Nacional de Medicina Complementaria y Alternativa [*National Center for Complementary and Alternative Medicine*] (NCCAM-NIH), la enseñanza de CAM para estudiantes de la licenciatura en medicina debe estar orientada por los principios de cada modalidad, con énfasis en evidencias científicas [112]. Se reconocen en Estados Unidos varios niveles de las competencias de CAM: a) bajo: Los médicos tienen sólo el conocimiento necesario para indicar CAM y remitir a los pacientes a profesionales más calificados; b) medio: Los médicos cuentan con habilidades prácticas suficientes para tratar condiciones específicas; y c) alto: Los médicos son aptos para tratar distintas enfermedades.

En la década anterior, NCCAM-NIH financió

el Programa de Formación en CAM con el objetivo de integrar CAM en el plan de estudios de las escuelas de medicina y formar profesionales para satisfacer las demandas de la población. Tal iniciativa tuvo distintos beneficios: Incremento de las actividades académicas relacionadas con CAM, desarrollo de nuevos programas e incremento de la colaboración intra-universitaria e inter-universitaria. Los retos comunes incluyeron la necesidad de contar con profesores calificados, la reformulación del plan de estudios, la falta de definición de CAM y la sustentabilidad futura de los programas [113,114].

Se desarrolló una iniciativa similar en Canadá para establecer programas que integraran CAM en los cursos de la licenciatura en medicina. Las actividades incluyeron el desarrollo de habilidades específicas, revisiones de temas relevantes, acopio de recursos de enseñanza y aprendizaje, así como una guía para el desarrollo, implantación y sustentabilidad del plan de estudios de CAM [115].

Un conjunto de docenas de escuelas de medicina en Estados Unidos, Canadá y México que desarrollan programas activos de enseñanza de CAM y medicina integral, unen sus esfuerzos para incluir estos enfoques en el plan de estudios de los cursos de licenciatura y programas de residencia médica. El Consorcio de Centros Académicos de Salud para la Medicina Integral [*Consortium of Academic Health Centers for Integrative Medicine*] (CAHCIM) [116] ha influido en la Junta Nacional de Examinadores Médicos [*National Board of Medical Examiners*] (Estados Unidos) para incluir preguntas sobre CAM y la medicina integral en los exámenes.

Un estudio realizado en 41 escuelas de medicina en Corea (2007-2010) [117] encontró que CAM se enseñaba de forma oficial en 35 de ellas (85.4%). Los cursos más comunes fueron introducción a CAM o medicina integral (88.65), medicina coreana tradicional (57.1%), homeopatía/naturopatía (31.4%) y acupuntura (28.6%). Los recursos didácticos incluían conferencias de profesores y demostraciones de médicos. La jerarquía de las competencias básicas fue la actitud (40/41), el conocimiento (32/41) y la habilidad (6/41).

En Brasil, la homeopatía y acupuntura se imparten como materias optativas [118,119] en tan sólo unas cuantas escuelas de medicina. La inclusión en el plan de estudio depende de la voluntad de los directores de los cursos y la enseñanza generalmente está a cargo de especialistas voluntarios [4,6,8,120].

Al igual que en Brasil durante varias décadas, también en otros países crece la idea de incluir la homeopatía y la acupuntura en el plan de estudios de las escuelas de medicina como materias optativas. Con ello, se combate el prejuicio y se desarrollan actitudes positivas hacia estos enfoques en los futuros médicos [6,121-123].

Formación de posgrado y residencia médica

En Estados Unidos, la Sociedad de Maestros del Grupo de Medicina Familiar Alternativa [Society of Teachers of Family Medicine Group on Alternative Medicine] ha desarrollado recomendaciones consensuadas sobre actitudes, conocimientos y habilidades en CAM para incluirlas en los programas de residencia de medicina familiar [124]: Influencia cultural sobre las convicciones y elecciones relacionadas con la salud; fundamentos teóricos y filosóficos de las modalidades de CAM; indicaciones y potenciales efectos adversos de cada modalidad; evidencias científicas de la eficacia y costo-beneficio de cada modalidad.

En 1996, la Universidad de Arizona desarrolló un nuevo enfoque de la formación médica denominado 'medicina integral', definida como una medicina que enfatiza la relación médico-paciente e integra lo mejor de CAM con lo mejor de la medicina convencional. Por lo tanto, incluye aspectos humanísticos, preventivos y curativos de distintos enfoques terapéuticos. La meta de la medicina integral es desarrollar una forma para que los médicos convencionales y no convencionales trabajen juntos de forma cómoda para el mejoramiento de sus pacientes.

El Programa en Medicina Integral incluye una beca de residencia de 2 años que forma a 4 becarios con 6 años de experiencia clínica previa, en promedio, cada año. El primer año se divide en 3 secciones didácticas: bases filosóficas, prácticas de estilo de vida (prevención y promoción de la salud) y modalidades y sistemas terapéuticos (medicina botánica, medicina manual, medicina china, homeopatía, medicina energética y medicina alopática). El segundo año se dedica a 4 secciones de procesos, a saber: integración clínica (aplicación del conocimiento teórico a la práctica clínica), reflexión y desarrollo personal, formación en investigación y liderazgo. Los residentes deben seleccionar una modalidad de CAM para recibir formación adicional durante el segundo año, motivándolos a probar en ellos mismos las modalidades que recomiendan a los pacientes. En esta adaptación de la medicina integral al plan de estudios convencional de la residencia médica, cada residente dedica 8-10 horas/semana al estudio de

CAM, hasta lograr un total de 1,000 horas a lo largo de los 2 años en el programa.

La Facultad de Medicina Bruce Rappaport en Technion (Haifa, Israel) [125] ha creado un curso introductorio optativo en CAM para residentes y especialistas en el departamento de medicina familiar. Se imparten cuatro módulos sobre CAM (medicina herbolaria, medicina china tradicional, homeopatía y medicina nutricional) durante un curso de 16 sesiones. Esta iniciativa ha inducido en los estudiantes un cambio positivo hacia CAM con base en evidencias. Como resultado de ello, los estudiantes comenzaron a utilizar CAM en sí mismos y sus familiares, así como a recomendarlas a los pacientes.

Con base en las distintas iniciativas desarrolladas en décadas pasadas, los investigadores han discutido qué debe enseñarse en los cursos de CAM y cómo plantearse el objetivo de formular lineamientos para que los programas mejoren y logren sus objetivos [126-131].

En Brasil, el Comité Nacional de Residencia Médica (CNRM) aprobó programas de residencia en homeopatía y acupuntura en 2002 (Resolución CFM no. 1,634/2002). El acceso es directo (no se requiere de programa de residencia previo) y los programas duran 2 años. Los programas de residencia en homeopatía se imparten sólo en tres instituciones brasileñas (Universidad Federal del Estado de Río de Janeiro - UNIRIO, Universidad Federal de Mato Grosso do Sul y Hospital Público Regional de Betim) [132]. A su vez, la acupuntura se imparte en 8 instituciones [133]: FMUSP; Escuela de Medicina de São José do Rio Preto (São Paulo); Hospital de Funcionarios Civiles del Estado Francisco Morato (São Paulo); Hospital Regional Homero de Miranda Gomes (São José, Santa Catarina); Hospital Universitario Prof. Polidoro Ernani de São Thiago, Universidad Federal de Santa Catarina; Universidad Federal de São Paulo; Hospital Clínico, Universidad Federal de Pernambuco; y Hospital de Base, Distrito Federal.

En general, en Brasil, la homeopatía y la acupuntura se imparten a médicos en forma de cursos de especialización o estudios avanzados separados de los estudios de grado, impartidos por instituciones educativas [134,135], con alrededor de 1,200 horas-crédito. Completar los cursos permite a los médicos realizar exámenes de certificación de la junta médica aplicados por instituciones de especialidad en convenio con AMB [136,137].

Discusión

Los enfoques CAM como la homeopatía y la acupuntura representan opciones terapéuticas para un amplio rango de enfermedades humanas. Estas prácticas no convencionales han sido buscadas cada vez más por la población mundial. La homeopatía y la acupuntura cuentan con una amplia aplicación clínica de siglos e incluso milenios (en el caso de esta última), son reconocidas como especialidades médicas, se encuentran disponibles en el servicio médico nacional de Brasil, son sujetas a reembolso por el seguro médico y sus supuestos tienen fundamento en la investigación fundamental y clínica [118,119,138-141]. Sin embargo, la ignorancia de sus aspectos básicos por parte de los médicos crea prejuicios y críticas infundadas, perpetuadas como una función de su falta de inclusión en el plan de estudios estándar de las escuelas de medicina.

Para superar tal impasse, la homeopatía y la acupuntura deben incluirse en el plan de estudios de todas las escuelas de medicina brasileñas como materias optativas y obligatorias. Considerando la complejidad y diversidad de ambas, las materias teóricas deben comprender por lo menos 30 horas-crédito (2 créditos) para que los estudiantes adquieran conocimientos suficientes para brindar asesoría a los pacientes. Las mismas materias también deben ser impartidas en los programas de licenciatura y residencia médica. Deben estar disponibles clínicas ambulatorias de forma paralela a las materias teóricas para facilitar la experiencia clínica y terapéutica para los estudiantes. La disponibilidad debe ampliarse en forma de programas específicos de residencia médica y de estudios avanzados separados de los estudios de grado. En todas esas instancias, las evidencias científicas que sustentan estos enfoques terapéuticos deben desempeñar un papel fundamental, dado que traducen conceptos distintos a aquellos que generalmente se imparten en lenguaje académico, facilitando así el aprendizaje de los principiantes.

De forma paralela a la necesidad de contar con un número considerable de médicos especializados en homeopatía y acupuntura en las redes públicas y privadas de atención médica para satisfacer la demanda contenida, las escuelas de medicina deben contratar investigadores y profesores especializados, para permitir una formulación efectiva de las iniciativas de atención, investigación y enseñanza. La congregación de tales profesionales en departamentos específicos promovería el intercambio de experiencias y la implementación real de tales iniciativas.

La Escuela de Medicina y Cirugía (UNIRIO) es un ejemplo de este tipo de organización. Pionera de la enseñanza universitaria de la homeopatía, incluye un Departamento de Homeopatía y Terapéutica Complementaria compuesto por profesores certificados (médicos homeópatas) responsables de las actividades en una clínica-escuela ambulatoria y las materias de Medicina Homeopática (optativa, 30 horas-crédito, 2 créditos) y Terapéutica Homeopática (optativa, 30 horas-crédito, 2 créditos) [142]. Gracias a esta infraestructura, a partir de 2004, UNIRIO ofrece un programa de residencia médica en homeopatía.

Dado que la acupuntura y la homeopatía se utilizan de forma complementaria y coadyuvante para el tratamiento de innumerables enfermedades contemporáneas, resulta difícil comprender por qué los especialistas en cuestión no participan en el equipo médico de los servicios médicos públicos y privados. Prácticamente todos los hospitales y clínicas ambulatorias deben ser capaces de aplicar estas modalidades de CAM para reducir al mínimo el sufrimiento de los pacientes, mejorar la efectividad clínica en la cura de las enfermedades, así como reducir el costo y efectos secundarios de los tratamientos convencionales. Desafortunadamente, estos aspectos no son considerados por los responsables de los cursos, los directores de hospitales y los responsables de la elaboración de las políticas de salud.

Se han sugerido explicaciones para esta paradoja en un análisis de los factores que facilitan u obstaculizan la implantación de políticas públicas para la homeopatía realizado entre los coordinadores municipales de salud pública en São Paulo [143]. Los aspectos facilitadores incluyeron lo siguiente: Disponibilidad de médicos homeópatas en la red de atención médica, demanda del usuario, aceptación de la homeopatía por parte de los coordinadores y disponibilidad de los servicios de remisión en donde podría brindarse atención homeopática. Los obstáculos mencionados fueron los siguientes: Necesidad de contratar a médicos homeópatas (que es, con mucho, el principal problema), influencia de los niveles administrativos superiores que se oponen a la homeopatía, prioridades que deben cumplirse antes de que puedan desarrollarse nuevos proyectos, adquisición y entrega de medicamentos, duración de las consultas homeopáticas e ignorancia de la justificación de la homeopatía.

En 2006, el Ministerio de Salud lanzó la Política Nacional de Prácticas Integrales y Complementarias (PNPIC, Resolución MS no. 971/2006) [144,145] que asegura el acceso parcial de la población a CAM. Con PNPIC, los pacientes reciben atención gratuita en acupuntura/medicina china tradicional, homeopatía, medicina herbolaria y botánica, entre otros, en las Unidades Básicas de Salud (HBU, por sus siglas en inglés) y Unidades de Apoyo a la Salud Familiar (NASF), además de los hospitales.

Moderados frente al enorme interés en las CAM, los efectos de PNPIC ilustran la relevancia que debe atribuirse a la formación médica en medicina no convencional. El número de procedimientos de acupuntura en 2007, es decir, el año en el que se implementó PNPIC, fue de 97,240, el cual se elevaría a 216,616 (incremento del 122%) al año siguiente. Con respecto a la homeopatía, se realizaron 312,533 consultas en 2007 [146]. En ese momento, la homeopatía estuvo disponible en los servicios médicos públicos en sólo 2% de los municipios brasileños.

Conclusiones

A través de esta breve descripción de la situación de la formación médica en CAM, esperamos estimular las discusiones sobre la relevancia de que las escuelas de medicina brasileñas ajusten el plan de estudios a la demanda real. La razón es que la atención, investigación y enseñanza de la homeopatía y acupuntura tienen probabilidades de satisfacer las demandas de la población interesada y los médicos deben ser capaces de brindar una orientación adecuada en relación con sus mecanismos de acción, indicaciones terapéuticas, interacciones medicamentosas y posibles efectos adversos, de manera que puedan emplearse de forma segura y eficaz.

Las evidencias proporcionadas aquí también deben fundamentar y promover un mayor apoyo entre instituciones médicas (AMB, CFM, Consejos Médicos Regionales Estatales, entre otros) para la implantación y disponibilidad de la homeopatía y acupuntura como especialidades médicas en los distintos sectores y servicios de la atención médica, considerando su poca disponibilidad actual y el creciente interés de la población.

REFERENCIAS

1. National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH) [Centro Nacional de Salud Complementaria e Integral]. Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, MD, 2017. Disponible en: <http://nccam.nih.gov/>.
2. Scheffer M. Demografia médica no Brasil. v.2. Cenários e indicadores de distribuição. São Paulo: Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo, 2013.
3. Scheffer M, Biancarelli A, Cassenote A, et al. Demografia Médica no Brasil 2015. Departamento de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina da USP. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. Conselho Federal de Medicina. São Paulo: 2015.
4. Teixeira MZ, Lin CA, Martins MA. O ensino de práticas não-convencionais em saúde nas faculdades de medicina: panorama mundial e perspectivas brasileiras. *Rev Bras Educ Med.* 2004;28(1):51-60.
5. Teixeira MZ, Lin CA, Martins MA. Homeopathy and acupuncture teaching at Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: the undergraduates' attitudes. *Sao Paulo Med J.* 2005;123(2):77-82.
6. Teixeira MZ. Homeopatia: desinformação e preconceito no ensino médico. *Rev Bras Educ Med.* 2007;31(1):15-20.
7. Teixeira MZ. Possíveis contribuições do modelo homeopático à humanização da formação médica. *Rev Bras Educ Med.* 2009;33(3):454-63.
8. Amadera JE, Pai HJ, Hsing WT, Teixeira MZ, Martins MA, Lin CA. The teaching of acupuncture in the University of São Paulo School of Medicine, Brazil. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(4):458-61.
9. Teixeira MZ, Lin CA. Educação médica em terapêuticas não convencionais. *Rev Med (São Paulo).* 2013;92(4):224-35.
10. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL. Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs and patterns of use. *N Eng J Med.* 1993; 328(4):246-52.
11. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA.* 1998;280(18):1569-75.
12. Tindle HA, Davis RB, Phillips RS, Eisenberg DM. Trends in use of complementary and alternative medicine by US adults: 1997-2002. *Altern Ther Health Med.* 2005;11(1):42-9.
13. Fisher P, Ward A. Complementary medicine in Europe. *BMJ.* 1994;309(6947):107- 11.
14. Burg MA, Hatch RL, Neims AH. Lifetime use of alternative therapy: a study of Florida residents. *South Med J.* 1998;91(12):1126-31.
15. Barnes PM, Bloom B, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007. *Natl Health Stat Report.* 2008;(12):1- 23.
16. Posadzki P, Watson LK, Alotaibi A, Ernst E. Prevalence of use of complementary and alternative medicine (CAM) by patients/consumers in the UK: systematic review of surveys. *Clin Med (Lond).* 2013;13(2):126-31.
17. Furnham A, Forey J. The attitudes, behaviors, and beliefs of patients of conventional vs complementary (alternative) medicine. *J Clin Psychol.* 1994;50(3):458-69.
18. Veeramah EK, Holmes S. Complementary therapy: complement or threat to modern medicine? *J R Soc Health.* 2000;120(1):42-6.
19. Astin JA. Why patients use alternative medicine: results of a national survey. *JAMA.* 1998;279(19):1548-53.
20. Mendicelli VLSL. Homeopatia: percepção e conduta de clientela de postos de saúde de São Paulo. [Dissertação de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo; 1994.
21. Moreira GN. Homeopatia em Unidade Básica de Saúde (UBS): um espaço disponível. [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo; 1999.
22. Lettner S, Kessel KA, Combs SE. Complementary and alternative medicine in radiation oncology: Survey of patients' attitudes. *Strahlenther Onkol.* 2017;193(5):419- 25.
23. Kessel KA, Lettner S, Kessel C, et al. Use of Complementary and Alternative Medicine (CAM) as Part of the Oncological Treatment: Survey about Patients' Attitude towards CAM in a University-Based Oncology Center in Germany. *PLoS One.* 2016;11(11):e0165801.
24. Gottschling S, Meyer S, Längler A, Scharifi G, Ebinger F, Gronwald B. Differences in use of complementary and alternative medicine between children and adolescents with cancer in Germany: a population based survey. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(3):488-92.
25. Jeong MJ, Lee HY, Lim JH, Yun YJ. Current utilization and influencing factors of complementary and alternative medicine among children with neuropsychiatric disease: a cross-sectional survey in Korea. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16:91.
26. Hartmann N, Neininger MP, Bernhard MK, et al. Use of complementary and alternative medicine (CAM) by parents in their children and adolescents with epilepsy - Prevalence, predictors and parents' assessment. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016;20(1):11-9.
27. Galicia-Connolly E, Adams D, Bateman J, et al. CAM use in pediatric neurology: an exploration of concurrent use with conventional medicine. *PLoS One.* 2014;9(4):e94078.
28. Al Ghamdi KM, Khurram H, Al-Natour SH, et al. Use of Complementary and Alternative Medicine Among Dermatology Outpatients: Results From a National Survey. *J Cutan Med Surg.* 2015;19(6):570-9.
29. Berat S, Radulovic S. Trends in use of and attitudes held towards alternative and complementary medicine among patients treated in a Department of Medical Oncology in Serbia. A several-years-apart time survey study. *J BUON.* 2014;19(2):535-9.

30. Hunter D, Oates R, Gawthrop J, Bishop M, Gill S. Complementary and alternative medicine use and disclosure amongst Australian radiotherapy patients. *Support Care Cancer*. 2014;22(6):1571-8.
31. The use of complementary and alternative medicine for patients with traumatic brain injury in Taiwan. *BMC Complement Altern Med*. 2012;12:211.
32. Adler SR, Fosket JR. Disclosing complementary and alternative medicine use in the medical encounter. *J Fam Pract*. 1999;48(6):453-8.
33. Saxe GA, Madlensky L, Kealey S, Wu DP, Freeman KL, Pierce JP. Disclosure to physicians of CAM use by breast cancer patients: findings from the Women's Healthy Eating and Living Study. *Integr Cancer Ther*. 2008;7(3):122-9.
34. Giveon SM, Liberman N, Klang S, Kahan E. A survey of primary care physicians' perceptions of their patients' use of complementary medicine. *Complement Ther Med*. 2003;11(4):254-60.
35. Silverstein DD, Spiegel AD. Are physicians aware of the risks of alternative medicine? *J Community Health*. 2001;26(3):159-74.
36. Vora CK, Mansoor GA. Herbs and alternative therapies: relevance to hypertension and cardiovascular diseases. *Curr Hypertens Rep*. 2005;7(4):275-80.
37. Dantas F. Desinformação e deformação no ensino médico: a homeopatia no contexto da farmacologia médica. *Rev Bras Educ Med*. 1985;9(1):25-9.
38. White AR, Mitchell A, Ernst E. Familiarization with complementary medicine: report of a new course for primary care physicians. *J Altern Complement Med*. 1996;2(2):307-14.
39. Giancesella EMF. Homeopatia nas escolas médicas: ensino, assistência e pesquisa no Estado de São Paulo. [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo; 1998.
40. Straus SE. Complementary and alternative medicine: challenges and opportunities for American medicine. *Acad Med*. 2000;75(6) 572-3.
41. Konefal J. The challenge of educating physicians about complementary and alternative medicine. *Acad Med*. 2002;77(9):847-50.
42. Murdoch-Eaton D, Crombie H. Complementary and alternative medicine in the undergraduate curriculum. *Med Teach*. 2002;24(1):100-2.
43. Frenkel M, Frye A, Heliker D, et al. Lessons learned from complementary and integrative medicine curriculum change in a medical school. *Med Educ*. 2007;41(2):205-13.
44. Rakel DP, Guerrero MP, Bayles BP, Desai GJ, Ferrara E. CAM education: promoting a salutogenic focus in health care. *J Altern Complement Med*. 2008;14(1):87-93.
45. Hui KK, Zylowska L, Hui EK, Yu JL, Li JJ. Introducing integrative East-West medicine to medical students and residents. *J Altern Complement Med*. 2002;8(4):507- 15.
46. Park CM. Diversity, the individual, and proof of efficacy: complementary and alternative medicine in medical education. *Am J Public Health*. 2002;92(10):1568-72.
47. Kligler B, Maizes V, Schachter S, et al. Education Working Group, Consortium of Academic Health Centers for Integrative Medicine. Core competencies in integrative medicine for medical school curricula: a proposal. *Acad Med*. 2004;79(6):521-31.
48. Cardini F, Weixin H. Moxibustion for correction of breech presentation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;280(18):1580-4.
49. Coyle ME, Smith CA, Peat B. Cephalic version by moxibustion for breech presentation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:CD003928.
50. Harris WS, Gowda M, Kolb JW, et al. A randomized, controlled trial of the effects of remote, intercessory prayer on outcomes in patients admitted to the coronary care unit. *Arch Intern Med*. 1999;159(19):2273-8.
51. Coruh B, Ayele H, Pugh M, Mulligan T. Does religious activity improve health outcomes? A critical review of the recent literature. *Explore (NY)*. 2005;1(3):186-91.
52. Dubey NP. Integrated medicine - many approaches, one service. *World Health Forum*. 1997;18(1):56-8.
53. Hilsden RJ, Verhoef MJ, Rasmussen H, Porcino A, DeBruyn JC. Use of complementary and alternative medicine by patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(2):655-62.
54. Skovgaard L, Nicolajsen PH, Pedersen E, et al. Use of complementary and alternative medicine among people with multiple sclerosis in the Nordic Countries. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:841085.
55. Norred CL, Zamudio S, Palmer SK. Use of complementary and alternative medicines by surgical patients. *J Am Assoc Nurse Anesth*. 2000;68(1):13-8.
56. White A, Hayhoe S, Hart A, Ernst E. Adverse events following acupuncture: prospective survey of 32000 consultations with doctors and physiotherapists. *BMJ*. 2001;323(7311):485-6.
57. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet*. 1999;355(9198):134-8.
58. Linzer M, Konrad TR, Douglas J, et al. Management care, time pressure, and physician job satisfaction: results from the physician work life study. *J Gen Intern Med*. 2000;15(7):441-50.
59. Haas JS, Cook EF, Puopolo AL, Burstin HR, Cleary PD, Brennan TA. Is the professional satisfaction of general internists associated with patient satisfaction? *J Gen Med*. 2000;15(2):122-3.
60. Ernst E, Resch KL, White A. Complementary medicine. What physicians think of it: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1995;155(22):2405-8.
61. Pirota MV, Cohen MM, Kotsirilos V, Farish SJ. Complementary therapies: have they become accepted in general practice? *Med J Aust*. 2000;172(3):105-9.
62. Corbin Winslow L, Shapiro H. Physicians want education about complementary and alternative medicine to enhance communication with their patients. *Arch Intern Med*. 2002;162(10):1176-81.

63. Sikand A, Laken M. Pediatricians' experience with and attitudes toward complementary/alternative medicine. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998;152(11):1059-64.
64. van Haselen RA, Reiber U, Nickel I, Jakob A, Fisher PA. Providing Complementary and Alternative Medicine in primary care: the primary care workers' perspective. *Complement Ther Med.* 2004;12(1):6-16.
65. Flannery MA, Love MM, Pearce KA, Luan JJ, Elder WG. Communication about complementary and alternative medicine: perspectives of primary care clinicians. *Altern Ther Health Med.* 2006;12(1):56-63.
66. Brown S. Use of complementary and alternative medicine by physicians in St. Petersburg, Russia. *J Altern Complement Med.* 2008;14(3):315-9.
67. Stange R, Amhof R, Moebus S. Complementary and alternative medicine: attitudes and patterns of use by German physicians in a national survey. *Altern Complement Med.* 2008;14(10):1255-61.
68. Bjerså K, Stener Victorin E, Fagevik Olsén M. Knowledge about complementary, alternative and integrative medicine (CAM) among registered health care providers in Swedish surgical care: a national survey among university hospitals. *BMC Complement Altern Med.* 2012;12:42.
69. Längler A, Boeker R, Kameda G, Seifert G, Edelhäuser F, Ostermann T. Attitudes and beliefs of paediatric oncologists regarding complementary and alternative therapies. *Complement Ther Med.* 2013;21 Suppl 1:S10-9.
70. Yang G, Lee R, Zhang H, Gu W, Yang P, Ling C. National survey of China's oncologists' knowledge, attitudes, and clinical practice patterns on complementary and alternative medicine. *Oncotarget.* 2017;8(8):13440-9.
71. Soós SÁ, Jeszenői N, Darvas K, Harsányi L. Complementary and alternative medicine: attitudes, knowledge and use among surgeons and anaesthesiologists in Hungary. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16(1):443.
72. Brambila-Tapia AJ, Rios-Gonzalez BE, Lopez-Barragan L, Saldaña-Cruz AM, Rodriguez-Vazquez K. Attitudes, Knowledge, Use, and Recommendation of Complementary and Alternative Medicine by Health Professionals in Western Mexico. *Explore (NY).* 2016;12(3):180-7.
73. Muecke R, Paul M, Conrad C, et al. Complementary and Alternative Medicine in Palliative Care: A Comparison of Data From Surveys Among Patients and Professionals. *Integr Cancer Ther.* 2016;15(1):10-6.
74. Linde K, Alscher A, Friedrichs C, Wagenpfeil S, Karsch-Völk M, Schneider A. Belief in and use of complementary therapies among family physicians, internists and orthopaedists in Germany - cross-sectional survey. *Fam Pract.* 2015;32(1):62-8.
75. Barikani A, Beheshti A, Javadi M, Yasi M. Knowledge, Attitude and Practice of General Practitioners toward Complementary and Alternative Medicine: a Cross- Sectional Study. *Acta Med Iran.* 2015;53(8):501-6.
76. Gallinger ZR, Nguyen GC. Practices and attitudes toward complementary and alternative medicine in inflammatory bowel disease: a survey of gastroenterologists. *J Complement Integr Med.* 2014;11(4):297-303.
77. Wahner-Roedler DL, Lee MC, Chon TY, Cha SS, Loehrer LL, Bauer BA. Physicians' attitudes toward complementary and alternative medicine and their knowledge of specific therapies: 8-year follow-up at an academic medical center. *Complement Ther Clin Pract.* 2014;20(1):54-60.
78. Braun L, Harris J, Katris P, et al. Clinical Oncology Society of Australia position statement on the use of complementary and alternative medicine by cancer patients. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2014;10(4):289-96.
79. Jarvis A, Perry R, Smith D, Terry R, Peters S. General practitioners' beliefs about the clinical utility of complementary and alternative medicine. *Prim Health Care Res Dev.* 2015;16(3):246-53.
80. Andritzky W. Medical students and alternative medicine - a survey. *Gesundheitswesen.* 1995;57(6):345-8.
81. Hopper I, Cohen M. Complementary therapies and the medical profession: a study of medical students' attitudes. *Altern Ther Health Med.* 1998;4(3):68-73.
82. Yeo AS, Yeo JC, Yeo C, Lee CH, Lim LF, Lee TL. Perceptions of complementary and alternative medicine amongst medical students in Singapore--a survey. *Acupunct Med.* 2005;23(1):19-26.
83. Chaterji R, Tractenberg RE, Amri H, Lumpkin M, Amorosi SB, Haramati A. A large- sample survey of first- and second-year medical student attitudes toward complementary and alternative medicine in the curriculum and in practice. *Altern Ther Health Med.* 2007;13(1):30-5.
84. Greiner KA, Murray JL, Kallail KJ. Medical student interest in alternative medicine. *J Altern Complement Med.* 2000;6(3):231-4.
85. Rosenbaum ME, Nisly NL, Ferguson KJ, Kligman EW. Academic physicians and complementary and alternative medicine: an institutional survey. *Am J Med Qual.* 2002;17(1):3-9.
86. Frenkel M, Frye A, Heliker D, et al. Lessons learned from complementary and integrative medicine curriculum change in a medical school. *Med Educ.* 2007;41(2):205-13.
87. Loh KP, Ghorab H, Clarke E, Conroy R, Barlow J. Medical students' knowledge, perceptions, and interest in complementary and alternative medicine. *J Altern Complement Med.* 2013;19(4):360-6.
88. Kemper KJ, Vincent EC, Scardapane JN. Teaching an integrated approach to complementary, alternative, and mainstream therapies for children: a curriculum evaluation. *J Altern Complement Med.* 1999;5(3):261-8.
89. Prajapati SH, Kahn RF, Stecker T, Pulley L. Curriculum planning: a needs assessment for complementary and alternative medicine education in residency. *Fam Med.* 2007;39(3):190-4.
90. Cohen JJ. Reckoning with alternative medicine. *Acad Med.* 2000;75(6):571.

91. Joyce P, Wardle J, Zaslowski C. Medical student attitudes towards complementary and alternative medicine (CAM) in medical education: a critical review. *J Complement Integr Med.* 2016;13(4):333-345.
92. Flaherty G, Fitzgibbon J, Cantillon P. Attitudes of medical students toward the practice and teaching of integrative medicine. *J Integr Med.* 2015;13(6):412-5.
93. Liu MA, Nguyen J, Nguyen A, Kilgore DB. Longitudinal survey on integrative medicine education at an underserved health centre. *Educ Prim Care.* 2015;26(6):404-9.
94. Gardiner P, Filippelli AC, Lebensohn P, Bonakdar R. Family medicine residency program directors attitudes and knowledge of family medicine CAM competencies. *Explore (NY).* 2013;9(5):299-307.
95. Frenkel M, Arye EB. The growing need to teach about complementary and alternative medicine: questions and challenges. *Acad Med.* 2001;76(3):251-4.
96. British Medical Association. *Complementary medicine: new approaches to good practice.* Londres, BMA, 1993.
97. Morgan D, Glanville H, Mars S, Nathanson V. Education and training in complementary and alternative medicine: a postal survey of UK universities, medical schools and faculties of nurse education. *Comp Ther Med.* 1998;6(2):64-70.
98. Barberis L, de Toni E, Schiavone M, Zicca A, Ghio R. Unconventional medicine teaching at the Universities of the European Union. *J Altern Complement Med.* 2001;7(4):337-43.
99. Ethics manual. Fourth edition. American College of Physicians. *Ann Int Med.* 1998;128(7):576-94.
100. Bhattacharya B. MD programs in the United States with complementary and alternative medicine education opportunities: an ongoing listing. *J Altern Complement Med.* 2000;6(1):77-90.
101. Carlston M, Stuart MR, Jonas W. Alternative medicine instruction in medical schools and family practice residency programs. *Fam Med.* 1997;29(8):559-62.
102. Wetzell MS, Eisenberg DM, Kaptchuck TJ. Courses involving complementary and alternative medicine at U.S. medical schools. *JAMA.* 1998;280(9):784-7.
103. Ruedy J, Kaufman DM, MacLeod H. Alternative and complementary medicine in Canadian medical schools: a survey. *Can Med Assoc J.* 1999;160(6):816-7.
104. Tsuruoka K, Tsuruoka Y, Kajii E. Complementary medicine education in Japanese medical schools: a survey. *Complement Ther Med.* 2001;9(1):28-33.
105. Brokaw JJ, Tunnicliff G, Raess BU, Saxon DW. The teaching of complementary and alternative medicine in U.S. medical schools: a survey of course directors. *Acad Med.* 2002;77(9):876-81.
106. Melchart D, Linde K, Weidenhammer W, Worku F, Wagner H. The integration of natural healing procedures into research and teaching at German universities. *Altern Ther Health Med.* 1995;1(1):30-3.
107. Chi C. Integrating traditional medicine into modern health care systems: examining the role of Chinese medicine in Taiwan. *Soc Sci Med.* 1994;39(3):307-21.
108. Kim JS, Kim DH, Lee WK, et al. Possibility in unification of oriental and western medicine education by combination of educational curricula. *Uisahak.* 1999;8(2):269-77.
109. Maizes V, Schneider C, Bell I, Weil A. Integrative medical education: development and implementation of a comprehensive curriculum at the University of Arizona. *Acad Med.* 2002;77(9):851-60.
110. Laken MP, Cosovic S. Introducing alternative/complementary healing to allopathic medical students. *J Altern Complement Med.* 1995;1(1):93-8.
111. Hui KK, Zylowska L, Hui EK, Yu JL, Li JJ. Introducing integrative East-West medicine to medical students and residents. *J Altern Complement Med.* 2002;8(4):507-15.
112. Straus SE. Complementary and alternative medicine: challenges and opportunities for American medicine. *Acad Med.* 2000;75(6):572-3.
113. Pearson NJ, Chesney MA. The CAM Education Program of the National Center for Complementary and Alternative Medicine: an overview. *Acad Med.* 2007;82(10):921-6.
114. Lee MY, Benn R, Wimsatt L, et al. Integrating complementary and alternative medicine instruction into health professions education: organizational and instructional strategies. *Acad Med.* 2007;82(10):939-45.
115. Verhoef MJ, Brundin-Mather R. A national approach to teaching complementary and alternative medicine in Canadian medical schools: The CAM in UME Project. *Proc West Pharmacol Soc.* 2007;50:168-73.
116. Consortium of Academic Health Centers for Integrative Medicine (CAHCIM), 2013. Disponible en: <http://www.imconsortium.org/>.
117. Kim DY, Park WB, Kang HC, et al. Complementary and alternative medicine in the undergraduate medical curriculum: a survey of Korean medical schools. *J Altern Complement Med.* 2012;18(9):870-4.
118. *Disciplina optativa Fundamentos da Homeopatia (FMUSP)*, 2013. Disponible en: <http://www.fm.usp.br/homeopatia/>.
119. *Centro de Acupuntura do Instituto de Ortopedia (HCFMUSP)*, 2013. Disponible en: <http://www.fmusp.org.br/>.
120. Salles SAC. A presença da homeopatia nas faculdades de medicina brasileiras: resultados de uma investigação exploratória. *Rev Bras Educ Med.* 2008;32(3):283-90.
121. Jocham A, Kriston L, Berberat PO, Schneider A, Linde K. How do medical students engaging in elective courses on acupuncture and homeopathy differ from unselected students? A survey. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1):148.
122. Klafke N, Homborg A, Glassen K, Mahler C. Addressing holistic healthcare needs of oncology patients: Implementation and evaluation of a complementary and alternative medicine (CAM) course within an elective module designed for healthcare professionals. *Complement Ther Med.* 2016;29:190-5.
123. Lehmann B, Krémer B, Werwick K, Herrmann M. Homeopathy as elective in undergraduate medical

- education --an opportunity for teaching professional core skills. *GMS Z Med Ausbild.* 2014;31(1):Doc7.
124. Kliger B, Gordon A, Stuart M, Sierpina V. Suggested curriculum guidelines on complementary and alternative medicine: recommendations of the Society of Teachers of Family Medicine Group on Alternative Medicine. *Fam Med.* 2000;32(1):30-3.
125. Ben-Arye E, Frenkel M. [Between metaphor and certainty: teaching an introductory course in complementary medicine]. *Harefuah.* 2001;140(9):855-9,893.
126. Marcus DM. How should alternative medicine be taught to medical students and physicians? *Acad Med.* 2001;76(3):224-9.
127. Sampson W. The need for educational reform in teaching about alternative therapies. *Acad Med.* 2001;76(3):248-50.
128. Frenkel M, Ben Arye E. The growing need to teach about complementary and alternative medicine: questions and challenges. *Acad Med.* 2001;76(3):251-4.
129. Ben-Arye E, Frenkel M. An approach to teaching physicians about complementary medicine in the treatment of cancer. *Integr Cancer Ther.* 2004;3(3):208-13.
130. Frenkel M, Ben-Arye E, Hermoni D. An approach to educating family practice residents and family physicians about complementary and alternative medicine. *Complement Ther Med.* 2004;12(2-3):118-25.
131. Jonas WB, Eisenberg D, Hufford D, Crawford C. The evolution of Complementary and Alternative Medicine (CAM) in the USA over the last 20 years. *Forsch Komplementmed.* 2013;20(1):65-72.
132. Associação Médica Homeopática Brasileira (AMHB). Residência médica. Disponible en: <http://www.amhb.org.br/category/residencia-medica/>.
133. Colégio Médico Brasileiro de Acupuntura (CMBA). Formação, Formação profissional, Residência médica. Disponible en: <http://www.cmba.org.br/materias.asp?id=21&materia=14&conteudo=Resid%C3%AAnc%20ia+M%C3%A9dica#materia>.
134. Associação Médica Homeopática Brasileira (AMHB). Cursos, Entidades Formadoras. Disponible en: <http://www.amhb.org.br/escolas-formadoras/>.
135. Colégio Médico Brasileiro de Acupuntura (CMBA). Formação, Formação profissional, Cursos de formação reconhecidos pelo CMBA. Disponible en: <http://www.cmba.org.br/materias.asp?id=21&materia=57&conteudo=Cursos+de+Forma%C3%A7%C3%A3o+em+Acupuntura+Reconhecido+pelo+CMBA+em+Atividade>.
136. Associação Médica Brasileira (AMB). Título de Especialista em Homeopatia (TEH). Disponible en: <http://www.amhb.org.br/category/teh2016/>.
137. Colégio Médico Brasileiro de Acupuntura (CMBA). Formação, Título de Especialista em Acupuntura. Disponible en: <http://www.cmba.org.br/materias.asp?id=21&materia=12&conteudo=T%C3%ADtulo+de+Especialista+em+Acupuntura>.
138. Teixeira MZ. Homeopatia: ciência, filosofia e arte de curar. Disponible en: <http://www.homeozulian.med.br/>.
139. Teixeira MZ. Evidências científicas da episteme homeopática. *Rev Homeop.* 2011;74(1-2):33-56. Disponible en: <http://www.aph.org.br/revista/index.php/aph/article/view/61/79>.
140. Chin AL, Wu TH, Hong JP. Acupuntura: uma modalidade terapêutica validada no arsenal terapêutico do médico atual. *Rev Med (São Paulo).* 2006;85(3):110-3. Disponible en: <http://revistas.usp.br/revistadc/article/view/59221>.

Bases científicas del principio de curación homeopática en la farmacología moderna

Marcus Zulian Teixeira*

*MD,BC en homeopatía; PhD, catedrático e investigador, materia de Fundamentos de la Homeopatía, Escuela de Medicina, Universidad de São Paulo (FMUSP); miembro de la Cámara Técnica de Homeopatía, Consejo Médico Regional del Estado de São Paulo (CREMESP), Brasil. Correo: marcus@homeozulian.med.br

Resumen

Antecedentes: La homeopatía emplea el denominado ‘principio de similares’ como método terapéutico – el cual consiste en administrar medicamentos que provocan ciertos síntomas en individuos sanos para tratar síntomas similares en individuos enfermos (*similia similibus curantur*) - para inducir una reacción curativa secundaria del cuerpo en contra de sus propios trastornos. Esta reacción secundaria (vital, homeostática o paradójica) del cuerpo se basa en el ‘efecto de rebote’ de los fármacos modernos, un tipo de evento adverso que se produce después de interrumpir varias clases de fármacos prescritos según el ‘principio de los contrarios’ (contraria contrariis curantur). **Objetivo:** La presente revisión ha buscado justificar científicamente el principio de curación homeopática frente a la farmacología clínica y experimental a través de un estudio sistemático del efecto de rebote de los fármacos modernos o reacción paradójica del cuerpo. **Métodos:** Empleando como referencia estudios y revisiones sobre el tema publicados a partir de 1998, actualizamos los datos añadiendo estudios recientes incluidos en la base de datos PubMed. **Resultados:** El efecto de rebote se produce después de interrumpir varias clases de fármacos con acción contraria a los síntomas de las enfermedades, exacerbándolos a niveles superiores a aquellos previos al tratamiento. Independientemente de la enfermedad, fármaco, dosis y duración del tratamiento, el fenómeno del rebote se manifiesta en una pequeña proporción de los individuos susceptibles. Siguiendo las premisas homeopáticas, los fármacos modernos también podrían usarse según el principio de la similitud terapéutica, empleando entonces el efecto de rebote (reacción paradójica) con propósito curativo. **Conclusiones:** Evidenciado por cientos de estudios que constatan la similitud de conceptos y manifestaciones, el efecto de rebote de los fármacos modernos justifica científicamente el principio de la cura homeopática. Aunque el fenómeno de rebote es un evento adverso estudiado por la farmacología moderna, no es conocido por los profesionales de la atención médica, lo cual priva a los médicos de un conocimiento indispensable para el manejo seguro de los fármacos.

PALABRAS CLAVE:

Homeopatía; Farmacología; Efectos fisiológicos de los fármacos; Ley de los similares; Acción farmacodinámica de los remedios homeopáticos; Acción secundaria; Efecto de rebote.

Abstract

Background: Homeopathy employs the so-called 'principle of similars' as therapeutic method - which consists in administering medicines that cause certain symptoms in healthy individuals to treat similar symptoms in sick individuals (*similia similibus curantur*) - to induce a secondary and healing reaction by the body against its own disorders. This secondary (vital, homeostatic or paradoxical) reaction of the body is based on the 'rebound effect' of modern drugs, a type of adverse event that occurs following discontinuation of several classes of drugs prescribed according to the 'principle of contraries' (*contraria contrariis curantur*). **Aim:** The present review sought to scientifically substantiate the homeopathic healing principle vis-à-vis experimental and clinical pharmacology through a systematic study of the rebound effect of modern drugs or paradoxical reaction of the body. **Methods:** Employing as reference studies and revisions on the subject published since 1998, we updated the data adding recent studies included in database PubMed. **Results:** The rebound effect occurs after discontinuation of several classes of drugs with action contrary to the symptoms of diseases, exacerbating them to levels above the ones before treatment. Regardless of disease, drug, dose and duration of treatment, the rebound phenomenon manifests in a small proportion of susceptible individuals. Following the homeopathic premises, modern drugs might also be used according to the principle of therapeutic similitude, thus employing the rebound effect (paradoxical reaction) with curative intent. **Conclusions:** Evidenced by hundreds of studies that attest to the similarity of concepts and manifestations, the rebound effect of modern drugs scientifically substantiates the principle of homeopathic cure. Although the rebound phenomenon is an adverse event studied by modern pharmacology, it is not known by health care professionals, thus depriving doctors of knowledge indispensable for safe management of drugs.

KEYWORDS:

Homeopathy; Pharmacology; Physiological effects of drugs; Law of similars; Pharmacodynamic action of homeopathic remedies; Secondary action; Rebound effect.

Reedición de "Teixeira MZ. Scientific basis of the homeopathic healing principle in modern pharmacology. Rev Homeopatia (São Paulo). 2017;80(3/4):36-81". Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/hom-12033?lang=en>

Introducción

Tan tempranamente como en la antigua Grecia, Hipócrates, el 'Padre de la Medicina', enseñó que las enfermedades podían ser tratadas según el principio de los contrarios (*contraria contrariis curantur*) o de los similares (*similia similibus curantur*). Estas recomendaciones fueron seguidas por escuelas de medicina posteriores [1-3].

En la actualidad, el principio de los contrarios es empleado de forma extensiva en la terapéutica convencional. Se utilizan medicamentos cuya acción primaria es contraria ('anti') a los signos o síntomas de las enfermedades para neutralizar o paliar sus manifestaciones. A su vez, el principio de los similares se aplica en la terapéutica homeopática. Se utilizan medicamentos cuya acción primaria es similar (*homeo*) a los signos y síntomas de las enfermedades para disparar una reacción en el cuerpo en contra de tales manifestaciones, es decir, la enfermedad.

El método homeopático de tratamiento se basa en cuatro pilares: 1) principio de similitud terapéutica; 2) medicamentos probados en individuos sanos (estudios patogénicos homeopáticos – HPT (por sus si-

glas en inglés)); 3) prescripción de medicamentos individualizados; y 4) uso de medicamentos agitados y diluidos en serie (potenciados) (diluciones altas – HD (por sus siglas en inglés)). Aunque se atribuye gran relevancia a las HD – introducidas posteriormente en el modelo homeopático inicialmente para reducir al mínimo posible el empeoramiento (‘agravación’) de los síntomas resultantes de la aplicación del principio de similitud – los primeros dos pilares representan en sí el cimiento del modelo epistemológico homeopático (el núcleo duro, en términos de Lakatos) [4]. A su vez, los medicamentos deben ser individualizados (seleccionados conforme a todas los signos y síntomas característicos que presentan los pacientes) como condición indispensable para disparar una respuesta terapéutica.

Dada la relevancia epistemológica de la similitud terapéutica frente al resto de los supuestos homeopáticos, en 1998 este autor inició un proyecto con el objetivo de proporcionar bases científicas para este principio a través del estudio sistemático del ‘efecto de rebote’ de los fármacos modernos (‘reacción paradójica’ del cuerpo) [7-23]. El efecto de rebote consiste en la aparición de una reacción secundaria opuesta y posterior al final de la acción primaria de innumerables categorías de fármacos paliativos convencionales. Este fenómeno es análogo a aquel descrito en la homeopatía, como se muestra a continuación.

A lo largo de la década pasada, los farmacólogos sugirieron una estrategia terapéutica denominada ‘farmacología paradójica’. Similar a aquella aplicada en la homeopatía durante más de dos siglos, propone el uso de los fármacos convencionales que provocan una exacerbación a corto plazo de la enfermedad para tratar la misma enfermedad a largo plazo [24-36]. De forma análoga, desde el inicio de la investigación [7-9] hemos propuesto el uso de los fármacos modernos siguiendo el principio de similitud terapéutica; en otras palabras, utilizar fármacos que provocan eventos adversos similares a las manifestaciones de la enfermedad para su tratamiento homeopático. Esto significa emplear el efecto de rebote (reacción paradójica) con propósito curativo [37-46]. Los resultados son prometedores y las indicaciones son innumerables. Uno de los ejemplos es el uso de estrógeno potenciado para el tratamiento del dolor pélvico relacionado con la endometriosis [44-46].

La presente revisión del efecto de rebote de los fármacos modernos busca proporcionar bases científicas al principio de curación homeopática (similitud terapéutica) frente a la farmacología clínica y

experimental, demostrando las propiedades, particularidades y similitudes entre ambos fenómenos.

Materiales y métodos

Los estudios de referencia fueron estudios y revisiones sobre el efecto de rebote que hemos publicado desde 1998 [7-23,37-46]. Los datos fueron actualizados a través de una búsqueda de estudios recientes incluidos en la base de datos PubMed usando las palabras clave ‘rebote’, ‘retirada’, ‘paradójico’, ‘ácido acetilsalicílico’, ‘antiinflamatorio’, ‘broncodilatador’, ‘antidepresivo’, ‘estatina’, ‘inhibidor de la bomba de protones’, ‘bisfosfonato’, ‘terapia biológica’ y ‘fármaco inmunomodulador’. También describimos sugerencias de uso de los fármacos modernos con base en el principio de similitud terapéutica [24-36,37-46], es decir, aplicando el efecto de rebote (reacción paradójica) con propósito curativo. Se proporcionan ejemplos de la práctica clínica actual.

El principio de similitud según la homeopatía

En el desarrollo del enfoque homeopático del tratamiento, Samuel Hahnemann (1755- 1843) recurrió al método fenomenológico de la investigación cualitativa para describir los efectos de los fármacos contemporáneos sobre la fisiología humana y fundamentar el principio de similitud terapéutica. Hahnemann advirtió primero que, en individuos sanos, los medicamentos provocan signos y síntomas similares a los que presentan los pacientes curados con los mismos medicamentos. Buscó después confirmar esta observación empírica a través de la analogía y enumeración. Estudió la literatura y encontró cientos de reportes clínicos de médicos de todo tiempo y lugar, los cuales involucraban muchas categorías distintas de fármacos (argumento fuerte) que confirmaron su hallazgo [*“Examples of homeopathic cures performed unintentionally by physicians of the old school of medicine”*]; Ejemplos de curas homeopáticas realizadas accidentalmente por médicos de la vieja escuela de medicina, 47]. Con estas evidencias disponibles y a través de la aplicación del razonamiento inductivo aristotélico (modus ponens), Hahnemann describió el principio de curación homeopática: **para que cualquier medicamento cure los síntomas del enfermo, éste debe inducir síntomas similares en el sano:**

“Y de dónde podría provenir ese poder curativo que éste [arsénico] presenta en ciertas clases de fiebres intermitentes (una virtud atestigüada por tantos miles de ejemplos, pero en cuya aplicación práctica no se ha observado aún una precaución suficiente, así como cuya virtud fuere proclamada hace siglos por Nicholas Myrepsus y posteriormente puesta fuera de duda por el testimonio de Slevogt, Molitor, Jacobi, J.C. Bernhardt, Jüngken, Fauve, Brera, Darwin, May, Jackson y Fowler) si no procediera de **su peculiar facultad de provocar la fiebre** que ha sido subrayada por casi todos los observadores de los inconvenientes que son resultado de esta sustancia, en particular Amatus Lusitanus, Degner, Buchholz, Heun y Knape. Podemos dar crédito seguro a E. Alexander, cuando nos dice que el **arsénico** es un remedio supremo en algunos casos de angina de pecho, dado que Tachenius, Guilbert, Preussius, Thilenius, y Pyl le han visto provocar una fuerte **opresión del pecho**; Gresselius, una **disnea que llegaba casi a la sofocación**; y Majault, en particular, lo ha visto producir **ataques repentinos de asma estimulados por caminar, acompañados de gran postración de las energías vitales** (énfasis del original)” [47, p. 81-2].

Tradicionalmente se afirma que la homeopatía comenzó con la publicación de Hahnemann de *Essay on a new principle to ascertaining the curative powers of drugs* [Ensayo sobre un nuevo principio para determinar los poderes curativos de los fármacos] [48], en 1796. En este ensayo, Hahnemann describió los efectos farmacológicos de docenas de medicamentos contemporáneos, distinguiendo entre sus ‘acciones directas primarias’ y las consiguientes y opuestas ‘acciones indirectas secundarias’ del cuerpo, evidenciando así el nuevo principio de curación. Continuando con el ejemplo del arsénico:

Arsénico (Arsenicum album).

- **Acción directa primaria:** Tendencia a excitar espasmo en los vasos sanguíneos y escalofríos, con paroxismos diarios; con uso continuo en grandes dosis, provoca gradualmente un estado febril casi constante; reducción del tono de la fibra muscular y de la sensibilidad del nervio (parálisis); promueve la tos (asma); provoca algunas enfermedades crónicas de la piel (descamación).
- **Acción indirecta secundaria (principio de curación):** Tratamiento de fiebre intermitente, con recurrencia diaria; útil para fiebre hé-

tica y remitente; algunos tipos de parálisis; tos (asma); enfermedades similares de la piel.

En § 63 a 65 del *Organón de la Medicina* [49], Hahnemann intentó dar una explicación fisiológica a tal ‘ley de curación natural’. Fundamentó el principio de similitud en la acción primaria de los fármacos y la consiguiente y opuesta acción secundaria, o bien la reacción vital del cuerpo:

“Cada agente actúa sobre la fuerza vital, cada medicamento perturba en mayor o menor medida la energía vital, y provoca una cierta alteración en la salud del individuo durante un periodo de tiempo más largo o más corto. Esto se denomina acción primaria. Aunque producida al mismo tiempo por el medicamento y la fuerza vital, se debe principalmente al primero. Por su acción, nuestra energía vital intenta oponer su propia energía. Esta acción de resistencia es una propiedad; es, de hecho, una acción automática de nuestra capacidad de conservar la vida, que lleva el nombre de acción secundaria o contraria” (*Organón de la Medicina*, § 63) [49].

Como ejemplo, Hahnemann describió las acciones primarias de los fármacos en los distintos sistemas fisiológicos y las consiguientes acciones secundarias (reacción) del cuerpo, caracterizadas por efectos opuestos a los cambios fisiológicos primarios. Estos últimos hacen que el cuerpo regrese al estado anterior a la intervención (“capacidad de conservar la vida”, es decir, la homeostasis moderna):

[...] Una vivacidad excesiva sigue al consumo de un café fuerte (acción primaria), aunque después quedan aletargamiento y somnolencia durante un tiempo prolongado (reacción, acción secundaria), si esto no se elimina de nuevo durante un breve periodo de tiempo bebiendo nuevas cantidades de café (paliativo). Después del profundo sueño de aturdimiento provocado por el opio (acción primaria), la noche siguiente será absolutamente la más insomne (reacción, acción secundaria). Después de la constipación producida por el opio (acción primaria), sobreviene la diarrea (acción secundaria); y después del purgado con medicamentos que irritan los intestinos, sobreviene constipación de varios días de duración (acción secundaria). Y, del mismo modo ocurre siempre, después de la acción primaria de un medicamento que produce, en grandes dosis, un profundo cambio en la salud de una per-

sona sana, se produce un estado exactamente opuesto por acción secundaria de nuestra energía vital cuando, según se ha observado, existe realmente tal estado” (*Organón de la Medicina*, § 65) [49].

Señalando los resultados desagradables del uso indiscriminado de medicamentos con acción contraria a los signos y síntomas de la enfermedad (*Organón de la Medicina*, § 59-61) [49], Hahnemann llamó la atención acerca del hecho de que la acción secundaria (reacción vital) del cuerpo podría provocar efectos no deseables (“una recaída – de hecho, una agravación palpable de la enfermedad”). Por lo tanto, al negar la eficacia del tratamiento paliativo o antipático (principio de los contrarios) para el tratamiento de las enfermedades crónicas, Hahnemann buscó validar el tratamiento homeopático (principio de similitud) recurriendo al razonamiento deductivo aristotélico (modus tollens, afirmación a través de la negación, demostración indirecta, es decir, la hipótesis nula de la bioestadística moderna):

“Los síntomas importantes de las enfermedades persistentes nunca han sido tratados con tales remedios antagónicos paliativos, sin que el estado opuesto, una recaída – de hecho, una agravación palpable de la enfermedad – ocurriera unas cuantas horas después. Para una tendencia persistente a la somnolencia durante el día, el médico prescribía café, cuya acción primaria es vigorizar, pero al agotarse su acción, la somnolencia diurna se incrementaba; - para la interrupción frecuente del sueño por la noche, sin considerar los demás síntomas de la enfermedad, prescribía opio que, en virtud de su acción primaria, producía sueño (aturdido, soporoso) esa noche, pero las noches subsiguientes eran aún más insomnes que las anteriores; - a las diarreas crónicas, sin considerar los demás signos mórbidos, oponía también opio, cuya acción primaria es constipar los intestinos y, después de una detención transitoria de la diarrea, ésta se agravaba aún más; - podían suprimirse dolores violentos y frecuentemente recurrentes de todo tipo con opio, pero por un tiempo breve; después siempre regresaban con una severidad mayor, con frecuencia intolerable, o bien alguna afección mucho peor llegaba en su lugar. [...] se buscó combatir la debilidad de la vejiga, con la consiguiente retención de orina, mediante el trabajo antipático de las cantáridas para estimular los conductos urinarios, con lo cual ciertamente la orina era expulsada en un primer momento,

aunque después la vejiga se tornaba menos capaz de estimulación y menos capaz de contraerse, y la parálisis de la vejiga era inminente; - con grandes dosis de fármacos purgantes y sales laxantes, que excitan los intestinos para la evacuación frecuente, se buscó eliminar una tendencia crónica a la constipación pero, en la acción secundaria, los intestinos se estreñeron aún más; [...] las partes severamente quemadas experimentaban alivio instantáneo con la aplicación de agua fría, pero el dolor de la quemadura se incrementaba después a un grado increíble y la inflamación se incrementaba y propagaba aún más [...] Con qué frecuencia, en una palabra, la enfermedad se agrava, o bien ocurre algo incluso peor por la acción secundaria de tales remedios antagónicos (antipáticos), y esto no es percibido por la vieja escuela con sus falsas teorías, aunque la experiencia lo demuestra de modo terrible” (*Organón de la Medicina*, § 59) [49].

Dado que la reacción secundaria del cuerpo (opuesta a la acción primaria del fármaco) podría ocurrir con cualquier categoría de fármacos, independientemente de la dosis (ponderable o altamente diluida), Hahnemann elevó el principio de similitud al estatus de “fenómeno natural” (*Organón de la Medicina*, § 58, 61, 110-112) [49].

Administrando al enfermo precisamente los mismos medicamentos que inducen síntomas similares en los sanos en estudios patogénicos homeopáticos (HPT, por sus siglas en inglés) (similar a nuestros estudios clínicos fase I) [50,51], el objetivo de la similitud terapéutica es disparar una reacción homeostática curativa haciendo que el cuerpo reaccione contra sus propios trastornos. Debe advertirse que los términos ‘reacción/acción secundaria’, ‘reacción vital’ y ‘reacción homeostática’ designan un mismo y único fenómeno, es decir, al capacidad de los seres humanos para mantener el ambiente interno constante (homeostasis) a través del auto-ajuste automático de los procesos fisiológicos, que van desde mecanismos celulares simples hasta funciones mentales complejas.

El principio de similitud en la farmacología moderna

En términos científicos modernos, la ‘acción primaria’ de Hahnemann corresponde a los ‘efectos se-

cundarios, adversos y terapéuticos' de los fármacos convencionales. A su vez, la 'reacción vital' o 'acción secundaria' homeopática corresponde al 'efecto de rebote' o 'reacción paradójica' del cuerpo que sigue a la interrupción de innumerables categorías de fármacos que funcionan de forma opuesta (paliativa, antagónica o enantiopática) a los signos y síntomas de la enfermedad.

Por definición, el 'efecto de rebote' consiste en la producción de síntomas negativos incrementados cuando el efecto de un fármaco ha pasado o el paciente ya no responde al fármaco; si un fármaco produce un efecto de rebote, la enfermedad para cuyo tratamiento fue utilizado podría regresar con mayor fuerza aún cuando el fármaco se interrumpe o pierde efectividad [52]. De manera análoga, la 'reacción paradójica' es una respuesta opuesta al efecto previsto de un fármaco. Brevemente, podríamos entender el efecto de rebote como una manifestación automática e instintiva de los mecanismos homeostáticos que buscan restablecer el estado original, alterado por la acción primaria de los fármacos, produciendo un efecto opuesto y contrario a aquel esperado.

Según las revisiones sobre este tema [53-55], el efecto de rebote parece seguir a la suspensión o interrupción de los fármacos, provocando manifestaciones con una intensidad más fuerte y/o más frecuente que aquellas originalmente suprimidas (que lo distinguen de la recaída de la enfermedad original después del final de la acción primaria de los fármacos). Estas manifestaciones aparecen a intervalos variables y su duración es variable. Como una característica intrínseca al fenómeno, debe considerarse un intervalo de tiempo mínimo para tener una noción sólida de la verdadera magnitud del fenómeno. Este intervalo mínimo corresponde al metabolismo completo de los fármacos o ausencia de efecto terapéutico (vida biológica media). Aunque la interrupción es un requisito para que se manifieste el efecto de rebote – dado que la acción primaria continúa mientras los receptores se encuentren ligados al fármaco – algunos estudios han mostrado que podría ocurrir también a lo largo del desarrollo del tratamiento, en casos de fracaso terapéutico o desarrollo de tolerancia, taquifilaxia o desensibilización de los receptores. A su vez, la reducción progresiva del fármaco evita una interrupción abrupta, por lo que reduce al mínimo la ocurrencia del efecto de rebote.

Los siguientes ejemplos con distintas categorías de fármacos ilustran la naturaleza universal del efecto de rebote [7-23].

Los fármacos utilizados clásicamente para el tratamiento de la **angina de pecho** (β -bloqueadores, bloqueadores del canal de calcio, nitratos y otros) con efectos benéficos a través de su acción primaria, podrían disparar un incremento paradójico de la frecuencia e intensidad del dolor de pecho después de su interrupción. Los fármacos utilizados para la **hipertensión arterial** (agonistas α -2, β -bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, por sus siglas en inglés), inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO, por sus siglas en inglés), nitratos, nitroprusiato sódico, hidralazina y otros) podrían producir hipertensión arterial de rebote una vez que termina el efecto biológico primario. Los fármacos **antiarrítmicos** (adenosina, amiodarona, β -bloqueadores, bloqueadores del canal de calcio, disopiramida, flecainida, lidocaína, mexiletina, moricizina y procainamida, entre otros) pueden disparar exacerbación de rebote de las arritmias ventriculares basales. Los fármacos **antitrombóticos** (argatrobán, bezafibrato, heparina, salicilatos, warfarina, clopidogrel y otros) podrían fomentar complicaciones trombóticas como resultado del efecto de rebote. Los fármacos con efecto **pleiotrópico o vasoprotector** primario (estatinas) podrían provocar disfunción endotelial de rebote, produciendo predisposición a accidentes vasculares paradójicos.

De forma análoga, la interrupción de **ansiolíticos** (barbituratos, benzodiacepinas, carbamatos y otros), **hipnóticos sedantes** (barbituratos, benzodiacepinas, morfina, prometazina, zopiclona y otros), **estimulantes del sistema nervioso central** (anfetaminas, cafeína, cocaína, mazindol, metilfenidato y otros), **antidepresivos** (tricíclicos, inhibidores de MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y otros) o **antipsicóticos** (clozapina, fenotiazinas, haloperidol, pimozida y otros) podrían provocar agravación de rebote de la enfermedad original después del final de su efecto terapéutico primario.

Agentes **antiinflamatorios** (esteroides, ibuprofeno, indometacina, paracetamol, salicilatos y otros) podrían disparar un incremento paradójico de la inflamación y trombosis de rebote (ibuprofeno, indometacina, diclofenaco, salicilatos, rofecoxib y celecoxib, entre otros) como una función de su acción primaria de anti-agregación plaquetaria.

Los **analgésicos** (cafeína, bloqueadores de los canales de calcio, clonidina, ergotamina, metisergida, opiatos, salicilatos y otros) podrían provocar hiperalgesia de rebote. Los **diuréticos** (furosemida, torasemida, triamtereno y otros) podrían provocar retención de sodio y potasio de rebote, con un con-

siguiente incremento del volumen plasmático y la presión arterial. Los **broncodilatadores** (agonistas β -adrenérgicos de acción corta y prolongada, cromoglicato de sodio, epinefrina, ipratropio y nedocromil, entre otros) podrían fomentar broncoconstricción de rebote como reacción paradójica a su interrupción.

Los **antidispépticos** (antiácidos, antagonistas de H₂, misoprostol, sucralfato, inhibidores de la bomba de protones y otros) podrían disparar un incremento de rebote del ácido clorhídrico y producción de gastrina, con empeoramiento del padecimiento original. Los fármacos de **antirresorción** utilizados para el tratamiento de la osteoporosis (bisfosfonatos, denosumab, odanacatib y otros) podrían provocar fracturas atípicas paradójicas debido al incremento de rebote de la actividad osteoclástica.

La interrupción de los fármacos para el tratamiento de la **esclerosis múltiple** (glucocorticoides, interferón, acetato de glatiramer, natalizumab, fingolimod y otros) podrían provocar un incremento de rebote de la inflamación, con una concurrente exacerbación de los síntomas clínicos e incremento de las lesiones de desmielinización. Los agentes **inmunomoduladores** (anticuerpos monoclonales recombinantes, inhibidores del factor de necrosis tumoral, entre otros) indicados para el tratamiento de la psoriasis, podrían disparar psoriasis de rebote después de su interrupción. La lista de ejemplos es mucho más larga.

Estas evidencias clínicas y experimentales [7-23] muestran que las características del efecto de rebote son similares a la reacción o acción secundaria homeopática (*Organón de la Medicina*, § 59, 64, 69) [49]: 1) induce una reacción corporal opuesta y de mayor intensidad en comparación con la acción primaria de los fármacos; 2) ocurre después del final de la acción primaria del fármaco, y como manifestación automática del cuerpo; 3) no depende del tipo de fármaco, dosis, duración del tratamiento o categoría de los síntomas (enfermedad); 4) su magnitud es proporcional a la acción primaria del fármaco; y 5) aparece sólo en individuos susceptibles (idiosincrasia).

A pesar de la naturaleza idiosincrática del efecto de rebote – que aparece en una pequeña proporción de los individuos – las evidencias científicas apuntan a la ocurrencia de eventos severos y fatales como resultado de la reacción paradójica del cuerpo después de la interrupción de distintas categorías de fármacos. Esto corrobora la magnitud del fenómeno, la necesidad de que sea debidamente conocido por quienes prestan servicios de salud, así como los

beneficios de su aplicación terapéutica conforme al principio de similitud.

El efecto de rebote fomenta eventos severos y fatales [16,17,20,21]

Efecto de rebote de los fármacos de anti-agregación plaquetaria [10,11]

Ácido acetilsalicílico (ASA, por sus siglas en inglés)

ASA pertenece a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, por sus siglas en inglés) que son los inhibidores de la ciclooxigenasa no selectiva (COX); COX cataliza la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas (COX-2) y tromboxanos (COX-1). Ampliamente utilizado para la prevención de eventos tromboembólicos, ASA es capaz de evitar la formación de trombos a través de la inhibición de COX-1 (mediador de la actividad plaquetaria por síntesis del tromboxano A₂ (TXA₂)) y la agregación plaquetaria.

Estudios experimentales [56-63] han mostrado que, después de la interrupción de los fármacos de anti-agregación plaquetaria para la prevención del tromboembolismo, podría ocurrir una reacción paradójica o de rebote, produciendo un incremento de la producción de COX-1 y la actividad plaquetaria (TXA₂) a valores más altos que aquellos previos al tratamiento. Con esto se incrementan las probabilidades de que ocurran eventos tromboembólicos (angina inestable (UA, por sus siglas en inglés), infarto agudo al miocardio (AMI, por sus siglas en inglés), embolia y otros) entre los individuos susceptibles.

En un estudio retrospectivo [64], 1,236 pacientes hospitalizados por síndrome coronario agudo (ACS, por sus siglas en inglés) fueron entrevistados en relación con la interrupción de ASA profiláctico. Ocurrieron 51 casos de ACS dentro del mes siguiente a la retirada del fármaco, representando el 4.1% de todos los eventos coronarios y el 13.3% de los casos de recaída. Entre los pacientes que recayeron, la incidencia de ACS con elevación de ST fue más alta entre aquellos que habían interrumpido ASA, en comparación con los 332 pacientes que no lo habían hecho (39% vs. 18%; $p = 0.001$). El intervalo prome-

dio entre la retirada de ASA y el evento coronario agudo fue de 10 ± 1.9 días. Estos hallazgos sustentan la hipótesis de que retirar ASA en pacientes coronarios podría representar un riesgo real para la ocurrencia de un nuevo evento tromboembólico.

Para investigar la interrupción de ASA como factor de riesgo para la embolia isquémica (IS, por sus siglas en inglés), Maulaz et al. [65] realizaron un estudio de seguimiento de casos con 309 pacientes con IS o accidente isquémico transitorio (TIA, por sus siglas en inglés) sujetos a tratamiento a largo plazo con ASA antes del evento índice y 309 sujetos de control que no habían sufrido IS en los 6 meses anteriores. Los autores compararon la frecuencia de la interrupción de ASA cuatro semanas antes de un evento isquémico cerebral entre los pacientes y antes de la entrevista entre los sujetos de control. La interrupción de ASA presentó un cociente de probabilidad (OR, por sus siglas en inglés) de 3.4 (intervalo de confianza del 95% – 95% CI: 1.08-10.63; $p < 0.005$) para IS o TIA, es decir, un riesgo 3.4 veces mayor de sufrir eventos isquémicos entre los pacientes que habían interrumpido el tratamiento. Estos hallazgos enfatizan la relevancia de cumplir con el tratamiento de ASA y proporcionar una estimación del riesgo asociado con la interrupción de ASA entre los pacientes con alto riesgo de sufrir IS.

Se realizó un meta-análisis [66] con 50,279 pacientes (seis estudios) con alto riesgo de sufrir enfermedad coronaria (CAD, por sus siglas en inglés), para evaluar el riesgo de interrumpir o no cumplir con ASA. Un estudio (31,750 pacientes) evaluó el cumplimiento con ASA para la prevención secundaria de CAD, dos estudios (2,594 pacientes) evaluaron la influencia de la interrupción de ASA sobre CAD aguda, otros dos estudios (13,706 pacientes) evaluaron el cumplimiento con ASA antes o poco tiempo después de cirugía de *bypass* coronario y un estudio (2,229 pacientes) evaluó la interrupción de ASA entre pacientes sujetos a endoprótesis vascular (stent) liberadora de fármacos. En general, la falta de cumplimiento/retirada de ASA se asoció con un riesgo tres veces mayor de sufrir eventos cardíacos adversos importantes (OR = 3.14; 95% CI: 1.75-5.61; $p = 0.0001$).

Para evaluar el riesgo de sufrir AMI y muerte por CAD después de interrumpir la aspirina a baja dosis en pacientes con antecedentes de eventos cardiovasculares, se realizó un estudio reciente de seguimiento de casos en el Reino Unido con 39,513 individuos que recibieron una primera prescripción de ASA (75-300 mg/día) para la prevención secundaria de desenlaces clínicos cardiovasculares. Los parti-

cipantes recibieron seguimiento hasta por 3.2 años, en promedio, para detectar casos de AMI no fatal o muerte por CAD. Hubo 876 casos de AMI no fatal y 346 muertes por CAD. En comparación con los usuarios actuales, los pacientes que habían interrumpido recientemente ASA presentaron un riesgo considerablemente mayor de sufrir AMI no fatal o muerte por CAD en combinación (riesgo relativo – RR: 1.43; 95% CI: 1.12-1.84) y AMI no fatal por sí solo (RR: 1.63; 95% CI: 1.23-2.14). No hubo una asociación significativa entre la interrupción reciente de ASA a baja dosis y el riesgo de muerte por CAD (RR: 1.07; 95% CI: 0.67-1.69). Por cada 1,000 pacientes-años hubo alrededor de cuatro casos más de AMI no fatales entre los pacientes que interrumpieron ASA a baja dosis (personas con interrupción reciente), en comparación con los pacientes que continuaron con el tratamiento [67,68].

En una revisión reciente, Gerstein *et al.* [69] llamaron la atención hacia la agregación plaquetaria de rebote asociada con la interrupción de ASA en el periodo perioperatorio, que podría disparar eventos isquémicos significativos entre pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. En muchos procedimientos quirúrgicos, el riesgo de sangrado debido a ASA intraoperatorio es mínimo, en comparación con el riesgo de sufrir tromboembolismo concomitante a la interrupción [70-73].

Estudiando la frecuencia de embolia después de la interrupción de fármacos antiplaquetarios (APD, por sus siglas en inglés), Sibon y Orgogozo [74] encontraron que sólo el 4.49% de las embolias estuvo relacionado con la interrupción reciente de APD, aunque todos los casos ocurrieron entre 6 y 10 días después de la retirada ($p < 0.0001$).

Innumerables evidencias confirman que la agregación plaquetaria de rebote es un fenómeno natural y universal (independientemente del fármaco utilizado). Todas las categorías de APD (salicilatos, heparina, warfarina, clopidogrel y otros) provocan tromboembolismo de rebote después de su interrupción y podrían provocar accidentes cardiovasculares severos y fatales [75-79].

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID)

Los mecanismos por medio de los cuales NSAID, incluyendo los inhibidores de COX-2, incrementan el riesgo cardiovascular son varios: reducción de la producción de prostaciclina en el endotelio vascular, supresión de la síntesis de óxido nítrico, reducción

de la neovascularización, abolición de la actividad de la adrenomedulina e incremento de la producción de radicales libres, entre otros. Estos mecanismos también influyen en la actividad plaquetaria, que desempeña un papel crucial en el desarrollo de los eventos.

Al igual que ASA, también otras clases de NSAID inhibidores no selectivos de COX incrementan el riesgo de AMI después de su interrupción. Un estudio de seguimiento de casos realizado en el Reino Unido [80] con 8,688 casos y 33,923 sujetos de control, evaluó el riesgo de AMI durante y después de la exposición a diclofenaco. Los resultados mostraron que el riesgo de AMI fue 1.52 (95% CI: 1.33-1.74) veces mayor entre los individuos que habían detenido el tratamiento 1 a 29 días antes del evento índice, en comparación con los no usuarios. Estos resultados sugieren que el efecto de rebote podría ocurrir varias semanas después de la interrupción de NSAID. Además, la interrupción del ibuprofeno dispara la agregación plaquetaria con un incremento de la formación de trombos y eventos cardiovasculares (AMI) [81]. El uso de NSAID se asocia de forma independiente con el incremento del riesgo de sufrir eventos cerebrovasculares en pacientes con aterosclerosis estable [82].

Para evaluar los riesgos cardiovasculares de los inhibidores selectivos de COX-2, un estudio retrospectivo de cohortes analizó las historias clínicas de 1.4 millones de usuarios (1999-2001) [83]. Los resultados mostraron que 8,199 pacientes (0.58%) sufrieron un ataque al corazón durante el uso de rofecoxib. Estudios anteriores han demostrado que el uso crónico de rofecoxib a dosis alta (> 50 mg/día) podría incrementar el riesgo de sufrir problemas cardiovasculares severos [84-87].

Al vincular el efecto de rebote con la actividad plaquetaria y considerar que la terapia antiplaquetaria con ASA se asocia con una reducción de la mortalidad vascular, Serebruany *et al.* [88] buscaron establecer el efecto de usar y retirar NSAID sobre la actividad plaquetaria. Los autores concluyeron que la interrupción del fármaco se asoció con la activación plaquetaria de rebote, que podría producir un mayor riesgo de sufrir eventos vasculares. Además, experimentos *in vitro* mostraron el mismo mecanismo trombogénico para rofecoxib [89].

Confirmando esta hipótesis, estudios observacionales detectaron un alto riesgo de sufrir AMI entre nuevos usuarios de rofecoxib [90,91]. Los eventos ocurrieron poco después de la interrupción de rofecoxib a baja dosis, de forma similar a la dinámica del

efecto de rebote. Utilizando los datos recolectados en un estudio previo de cohortes [92], un estudio de seguimiento de casos [93] evaluó la naturaleza temporal del riesgo del primer AMI asociado con el uso de rofecoxib y celecoxib. Los resultados mostraron que el riesgo de sufrir AMI fue mayor después del uso de rofecoxib (RR: 1.67; 95% CI: 1.21-2.30); los eventos ocurrieron 9 (6-13) días después del inicio del tratamiento, en promedio. La duración del tratamiento no se asoció con un riesgo incrementado, el cual continuó siendo alto a lo largo de los primeros 7 días siguientes a la interrupción de rofecoxib (RR: 1.23; 95% CI: 1.05-1.44), para regresar a su nivel de la línea basal entre los días 8 y 30 (RR: 0.82; 95% CI: 0.61-1.09), caracterizando así el fenómeno de rebote.

En una revisión sistemática a gran escala de los efectos de NSAID (inhibidores tanto selectivos como no selectivos de COX-2) sobre los eventos cardiovasculares, se analizaron 23 estudios observacionales (17 estudios de seguimiento de casos y 6 estudios de cohorte), hasta sumar un total de 1.6 millones de pacientes [94]. Rofecoxib se asoció con un riesgo patente relacionado con la dosis, RR de 1.33 (95% CI: 1.00-1.79) con ≤ 25 mg/día y RR de 2.19 (95% CI: 1.64-2.91) con > 25 mg/día. En relación con los fármacos no selectivos más antiguos, el diclofenaco presentó RR de 1.40 (95% CI: 1.16-1.70; 9 estudios), meloxicam RR de 1.25 (95% CI: 1.00-1.55; 3 estudios) e indometacina RR de 1.30 (95% CI: 1.07-1.60; 6 estudios). Los datos mostraron que el riesgo fue mayor al inicio del tratamiento (primeros 30 días) y consistió en los primeros eventos cardiovasculares.

En un estudio de seguimiento de casos realizado a nivel nacional en Finlandia (33,309 casos; 138,949 sujetos de control) sobre el riesgo de internamiento hospitalario por AMI al usar NSAID [95], se estimó que RR fue: rofecoxib, 1.36 (95% CI: 1.18-1.58; 12 estudios); diclofenaco, 1.40 (95% CI: 1.19-1.65; 10 estudios); meloxicam, 1.24 (95% CI: 1.06-1.45; 4 estudios); e indometacina, 1.36 (95% CI: 1.15-1.61; 7 estudios). En otro meta-análisis [96] Kearney *et al.* evaluaron los efectos de NSAID selectivos y no selectivos sobre el riesgo de sufrir eventos vasculares severos a lo largo de por lo menos cuatro semanas (145,373 participantes). Los autores revisaron datos de 138 estudios clínicos aleatorizados y obtuvieron RR de 1.42 (95% CI: 1.13-1.78) para rofecoxib y de 1.63 (95% CI: 1.12-2.37) para diclofenaco.

Reforzando el papel causal del efecto de rebote, varios estudios realizados en la década pasada reportaron resultados similares [97-101], llamando la atención hacia la ocurrencia de eventos vasculares

fatales después de la interrupción de NSAID. Un meta-análisis reciente publicado en *British Medical Journal* [102] analizó una cohorte de 446,763 individuos, incluyendo 61,460 que presentaron AMI durante el uso de todas las clases de NSAID. Los resultados indicaron un incremento del riesgo de AMI, independientemente de la clase de fármaco, dosis y duración de uso. El uso a lo largo de 1-7 días se asoció con un mayor riesgo (OR: 1.24; 95% CI: 0.91-1.82) para celecoxib, (OR: 1.48; 95% CI: 1.00-2.26) para ibuprofeno, (OR: 1.50; 95% CI: 1.06-2.04) para diclofenaco, (OR: 1.53; 95% CI: 1.07-2.33) para naproxeno y (OR: 1.58; 95% CI: 1.07-2.17) para rofecoxib.

Efecto de rebote de los broncodilatadores (agonistas β -adrenérgicos) [10,12]

Varios estudios realizados a lo largo de décadas pasadas han confirmado las observaciones clínicas y experimentales que muestran que la 'broncoconstricción de rebote' podría ocurrir después de la interrupción parcial o total de broncodilatadores, con un 'empeoramiento del asma' e incremento de la 'reactividad bronquial' [103-108].

Como consecuencia de los reportes de broncoespasmo paradójico severo asociado con el uso del β 2-agonista de acción prolongada denominado salmeterol y epidemia previa de muertes relacionadas con asma en pacientes que consumían otros β -agonistas de acción prolongada (LABA, por sus siglas en inglés), la Administración de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) requirió que GlaxoSmithKline realizara un estudio clínico aleatorizado que comparara el salmeterol con placebo. El estudio (*Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial* (SMART, por sus siglas en inglés) [Estudio Clínico Multicéntrico de Investigación sobre Asma con Salmeterol]) comenzó en 1996, para interrumpirse de forma prematura en septiembre/2002 después de que el análisis intermedio sugirió un incremento del riesgo de muerte relacionada con asma entre los participantes que utilizaron el fármaco, en comparación con el grupo de placebo [12].

En 2005, el Aviso de Salud Pública de la FDA comenzó a advertir sobre el mayor riesgo de sufrir asma severa y muerte por asma en asociación con el uso de LABA (salmeterol y formoterol), incluso en combinación con el esteroide fluticasona. Con base en esto, la FDA requirió que GlaxoSmithKline

añadiera una advertencia en las etiquetas para que médicos y usuarios estén conscientes de los efectos secundarios potencialmente fatales de estos fármacos [109].

Después de innumerables quejas de la comunidad científica [110] originadas por el ocultamiento por parte de GlaxoSmithKline de los resultados de SMART, los datos correspondientes al análisis general de 26,355 participantes aleatorizados fueron publicados finalmente en 2006 [111]. Después de una revisión del análisis intermedio, se realizó el análisis exploratorio de cada desenlace clínico en las distintas subpoblaciones. Los resultados mostraron un incremento significativo en las muertes relacionadas con eventos respiratorios (RR: 2.16; 95% CI: 1.06-4.41), las muertes relacionadas con asma (RR: 4.37; 95% CI: 1.25-15.34), así como las experiencias que ponen en riesgo la vida y muertes relacionadas con el asma en combinación (RR: 1.71; 95% CI: 1.01-2.89) entre los sujetos que recibieron salmeterol frente a placebo. Tal incremento fue mayor entre los afroamericanos, en comparación con los blancos.

En 2006, Salpeter *et al.* [112] publicaron un meta-análisis de 19 estudios clínicos controlados con placebo que involucraron a 33,826 participantes con asma correspondientes a 16,848 pacientes-años (duración media de duración del estudio clínico de 6 meses). Únicamente 15% de los participantes eran afroamericanos. Los LABA sometidos a prueba fueron salmeterol, formoterol y eformoterol. Alrededor del 53% de los participantes de ambos grupos utilizaron concomitantemente esteroides inhalados. El objetivo del estudio fue evaluar los efectos de LABA sobre las exacerbaciones severas de asma que requerían internamiento hospitalario, los ataques de asma que ponen en riesgo la vida, así como las muertes relacionadas con asma. El análisis de subgrupos fue realizado para comparar los resultados para el salmeterol y formoterol en niños y adultos. Para el grupo de LABA, el internamiento hospitalario presentó OR de 2.6 (95% CI: 1.6-4.3) y las exacerbaciones que ponen en riesgo la vida, OR de 2.1 (95% CI: 1.5-3.0). El riesgo de internamiento hospitalario se incrementó para el salmeterol (OR: 1.7; 95% CI: 1.1-2.7), formoterol (OR: 3.2; 95% CI: 1.7-6.0), niños (OR: 3.9; 95% CI: 1.7-8.8) y adultos (OR: 2.0; 95% CI: 1.0-3.9). Los ataques fatales de asma asociados con LABA presentaron OR de 1.8 (95% CI: 1.1-2.9) sin diferencia significativa entre el salmeterol y formoterol, o bien entre niños y adultos. Se obtuvo OR de las muertes relacionadas con asma a partir de SMART (OR: 3.5; 95% CI: 1.3-9.3; $p = 0.013$). En comparación con el grupo de placebo, el riesgo de exacerbaciones seve-

ras y muertes relacionadas con asma se duplicó (de 2 a 4 veces). A pesar del bien conocido efecto protector de los esteroides inhalados, los autores analizaron por separado estudios en donde más del 75% de los participantes utilizaron concomitantemente estos fármacos; el riesgo de internamiento hospitalario presentó OR de 2.1 (95% CI: 1.34-3.4), lo cual revela la magnitud del efecto de rebote [112].

En la explicación fisiológica de los hallazgos, los autores correlacionaron el uso regular de β -agonistas (combinados o no con esteroides inhalados) con la tolerancia a los efectos de los fármacos y un control de enfermedades más precario [113-116]. La tolerancia se debe a un mecanismo de retroalimentación negativa en el sistema β -adrenérgico que representa una respuesta adaptativa a la estimulación de los receptores. La estimulación produce internalización y desligamiento de los receptores (desensibilización) seguido por reducción de la densidad de los receptores y regulación por reducción de la expresión de los genes receptores [117]. No obstante el mantenimiento de cierto grado de broncodilatación, el uso regular de β -agonistas incrementa la hiperreactividad bronquial. Estos efectos, junto con la reducción de la respuesta al subsiguiente rescate de los β -agonistas, podrían afectar el control del asma sin la advertencia que representa el incremento de los síntomas [116,118]. Como lo indican estudios anteriores [103-108], la 'hiperreactividad bronquial' es la misma que la 'hiperreactividad de rebote' o 'broncoconstricción de rebote' [119].

Un estudio retrospectivo reciente de cohortes analizó el riesgo de exacerbación severa del asma entre 940,449 pacientes con asma. Los resultados evidenciaron una asociación significativa entre el internamiento hospitalario y la intubación y uso de LABA mediante la comparación con los agonistas- β de acción breve [120]. En divergencia con respecto a un meta-análisis previo [121] que encontró una reducción del riesgo de muerte por asma con la combinación de salmeterol y esteroides inhalados, un meta-análisis posterior [122] evidenció un mayor riesgo de sufrir eventos adversos severos con formoterol por sí solo, o bien combinado con esteroides inhalados.

Varios estudios más [123-125] han confirmado la ocurrencia de broncoconstricción de rebote severa después de la interrupción de LABA, con eventos severos y fatales.

Efecto de rebote de los antidepresivos (inhibidores de la recaptación de serotonina y tricíclicos) [10,13]

Al igual que otras clases de fármacos paliativos, los antidepresivos se asocian también con un incremento de rebote de los síntomas de la depresión después de su interrupción (o reducción de la dosis entre los individuos más susceptibles), acompañado de cambios patentes en los receptores y/o mediadores involucrados. En una revisión sobre este tema, Wolfe [54] observó que los antidepresivos podían provocar toda una serie de reacciones por retirada comenzando unos cuantos días después de la interrupción y con duración de varias semanas. Tanto los antidepresivos tricíclicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, por sus siglas en inglés) provocan un síndrome similar, caracterizado comúnmente por malestar gastrointestinal o somático, trastornos del sueño, cambios de humor y problemas de movimiento, entre otros. El tratamiento consiste en reanudar el fármaco, teniendo cuidado de que la reducción sea gradual.

En otra revisión [126], Lader amplió la comprensión de este 'síndrome de abstinencia' (efecto de rebote) de los antidepresivos a través de datos y estudios adicionales:

"Se ha postulado que el fenómeno se asocia con síntomas de rebote como retorno de la depresión después de la interrupción abrupta. Se sabe ahora que los síntomas de la interrupción se asocian con la mayor parte de las clases de antidepresivos, si la medicación es suspendida sin una reducción gradual apropiada de la dosis y/o frecuencia de la dosis. Se considera que los fenómenos asociados con la interrupción del uso de casi todos los antidepresivos, incluyendo los SSRI, son producto no de una verdadera dependencia, sino de una reducción en los niveles intra-sinápticos de serotonina (5-HT) después de la regulación por reducción en relación con los receptores" [126].

Este síndrome claramente se define y caracteriza por 'el surgimiento dependiente del tiempo de nuevos' o puntuales (vida media biológica) signos y síntomas medibles que aparecen después de la reducción o interrupción de un antidepresivo a lo largo de unas cuantas semanas [127]. Típicamente, los

pacientes describen los síntomas transitorios que comienzan y llegan a su máximo nivel dentro de la semana siguiente a la interrupción del tratamiento, que son de severidad leve y operan en una dirección limitada, con una duración de hasta tres semanas en general [128]. Aunque los datos en la literatura indican que estos síntomas de rebote leves y auto-limitados aparecen en una pequeña proporción de los individuos [128,129], algunos estudios muestran que podría ocurrir síndrome de abstinencia severo y deshabilitante hasta en el 5% de los pacientes, por lo que se requieren cambios en la estrategia terapéutica para dichos individuos idiosincráticos [130]. La literatura indica que la paroxetina se asocia con una proporción considerablemente mayor de reacciones por retirada (alrededor del 5%) que otros SSRI (fluoxetina, por ejemplo), con deterioro de distintos aspectos de la salud y funcionamiento [128,131-134]. La explicación más probable de esta diferencia es la prolongada vida media del metabolito principal de la fluoxetina, que actúa entonces como *buffer* natural [135].

Al igual que con otras categorías de fármacos, las reacciones por retirada o rebote no son específicas para las condiciones clínicas (enfermedad) para las que se utiliza el fármaco. El síndrome de interrupción de antidepresivos es similar (incidencia, naturaleza y grado) en la depresión, trastorno del pánico, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social y trastorno obsesivo-compulsivo. De forma análoga, la duración del tratamiento no influye en las reacciones por retirada [136].

En una revisión de los mecanismos neurobiológicos que subyacen al síndrome de abstinencia de los antidepresivos, Harvey *et al.* [137] sugirieron una perspectiva molecular preliminar y una hipótesis sobre las implicaciones neuronales de la interrupción del fármaco. Describieron evidencias que sustentan una posible asociación entre el efecto de rebote de los antidepresivos y las anormalidades en la actividad del glutamato del cerebro, el óxido nítrico y el ácido gama-amino butírico.

Los síntomas que aparecen después de interrumpir los antidepresivos (síndrome de abstinencia) incluyen mareos, náusea, malestar gastrointestinal, dolor de cabeza, inestabilidad en la marcha, letargo, parestesia, ansiedad, irritabilidad, sueños intensos y estado de ánimo deprimido, entre otros. Aunque la sobrecarga colinérgica podría dar cuenta de algunos de los síntomas que aparecen después de retirar los antidepresivos tricíclicos, otros sugieren un incremento de la excitabilidad de las neuronas serotoninérgicas. Tal y como el tratamiento antidepresivo crónico

produce desensibilización de los receptores post-sinápticos y pre-sinápticos de la serotonina (5-HT_{1A}), la interrupción abrupta de la inhibición de la recaptación de 5-HT provoca un déficit transitorio de la disponibilidad intra-sináptica de 5-HT debido a la pérdida de la inhibición del control post-sináptico mediado por los receptores de 5-HT_{1A}, produciendo un incremento paradójico de 5-HT en la circulación [137-139].

Innumerables estudios realizados en años recientes llaman la atención hacia un incremento del riesgo de ideación suicida, intentos suicidas o comportamientos suicidas (tendencias suicidas) asociados con el uso de antidepresivos. En el meta-análisis más exhaustivo de los estudios controlados con placebo que buscaron analizar la relación entre los antidepresivos y las tendencias suicidas entre pacientes pediátricos, Hammad *et al.* [140] incluyeron todos los estudios presentados a la FDA. Los datos analizados correspondieron a 4,582 pacientes en 24 estudios clínicos. 16 estudios clínicos estudiaron a pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD, por sus siglas en inglés), 4 trastornos obsesivo-compulsivos (OCD, por sus siglas en inglés) y 4 trastornos de ansiedad no obsesivo-compulsivos (ansiedad no OCD). Sólo 20 estudios clínicos fueron incluidos en el análisis de la relación con el riesgo de tendencias suicidas. El estudio clínico multicéntrico (TADS, por sus siglas en inglés) [141] fue el único estudio individual que mostró un riesgo relativo estadísticamente significativo (RR: 4.62; 95% CI: 1.02-20.92). RR general para SSRI en los estudios de depresión fue de 1.66 (95% CI: 1.02-2.68). Para todos los fármacos y todas las indicaciones, RR fue de 1.95 (95% CI: 1.28-2.98). La diferencia en el riesgo (RD, por sus siglas en inglés) general para todos los fármacos y todas las indicaciones fue de 0.02 (95% CI: 0.01-0.03). La FDA concluyó que estas medicaciones se asociaron con un riesgo dos veces mayor de provocar tendencias suicidas.

Según las consideraciones anteriores, la hipótesis más plausible para esta relación es que la interrupción (parcial o total) de los antidepresivos podría disparar un empeoramiento significativo de los síntomas de la depresión que son suprimidos inicialmente (tendencias suicidas, por ejemplo), como resultado de un fenómeno de rebote [132,142-145]. Sin embargo, los eventos adversos evaluados en estudios clínicos aleatorizados (meta-análisis) son los únicos que se producen durante o inmediatamente después del tratamiento, mientras que los fármacos con una vida media prolongada (como, por ejemplo, la fluoxetina) no son considerados. Tales agentes requieren de un seguimiento más prolongado, de modo que el efecto de rebote pueda manifestarse, de forma distinta a los

antidepresivos con vida media corta (paroxetina, sertralina, venlafaxina, entre otros) [146- 148]. Como se ha mencionado anteriormente, no tomar en cuenta la vida media biológica de los fármacos es una fuente relevante de sesgos en el estudio del efecto de rebote.

Varios estudios más que evaluaron el riesgo de suicidio entre usuarios de antidepresivos, reportaron hallazgos similares [149-155]. Este hecho debe llamar la atención hacia los médicos y pacientes con respecto al cuidado requerido al interrumpir estos fármacos.

Efecto de rebote de fármacos reductores de lípidos (estatinas) [14]

Las estatinas son los fármacos reductores del colesterol prescritos de forma más generalizada y se consideran la primera opción para la prevención de CAD y aterosclerosis (es decir, la principal causa de muerte en los países desarrollados). Las estatinas actúan inhibiendo la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa, en particular la enzima limitadora de la velocidad en la biosíntesis del colesterol endógeno. Esta enzima cataliza la reducción de HMG-CoA a ácido mevalónico. La inhibición enzimática es efectiva para reducir los niveles del colesterol total plasmático, colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-C, por sus siglas en inglés) y triglicéridos en los seres humanos y, por lo tanto, podría resultar útil para tratar la aterosclerosis y la dislipidemia [14].

Los beneficios clínicos de las estatinas parecen extenderse más allá de sus efectos reductores de lípidos. Además de reducir la biosíntesis del colesterol, la inhibición del mevalonato con las estatinas reduce también la síntesis de intermediarios significativos, como los isoprenoides (pírofosfato de farnesilo, pírofosfato de geranilgeranilo, coenzima Q10, dolicol, isopenteniladenosina y otros). Estos intermediarios participan en la prenilación post-traslacional de varias proteínas (por ejemplo, Ras, Rho, Rac) que modulan una amplia variedad de procesos celulares, incluyendo la señalización, diferenciación y proliferación celular. Dado el papel central de estas proteínas isopreniladas en la función endotelial, la estabilidad de la placa aterosclerótica, la actividad plaquetaria, la coagulación, la oxidación y las respuestas inflamatorias e inmunológicas, los efectos primarios de estos compuestos son extremadamente benéficos para un amplio espectro de trastornos (enfermedad cardiovascular, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer y demencia vascular

relacionada, infecciones virales y bacterianas, entre otras). Estos efectos independientes reductores del colesterol exhibidos por las estatinas se denominan 'efectos pleiotrópicos' e involucran acciones vasoprotectoras, incluyendo el mejoramiento de la función endotelial, el incremento de la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO, por sus siglas en inglés) con efectos antioxidantes, la inhibición de las repuestas trombogénicas inflamatorias, las acciones inmunomoduladoras, la regulación de las células progenitoras y la estabilización de la placa aterosclerótica [156-158].

Independientemente del incremento de rebote de la biosíntesis del colesterol, las evidencias científicas sugieren que la interrupción de las estatinas conduce a una afectación de rebote de la función vascular (efectos pleiotrópicos), con el consiguiente incremento de la morbilidad y mortalidad entre los pacientes con enfermedad vascular. Retirar la estatina incrementa la activación de las proteínas G heterotriméricas Rho y Rac, lo cual dispara la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) y la supresión de la biodisponibilidad de NO. En los seres humanos, la interrupción de estatina produce un estado pro-oxidante, pro-inflamatorio y pro-trombótico, con deterioro de la función del endotelio. Estudios epidemiológicos indican que la interrupción de la estatina en pacientes con AMI y embolia isquémica incrementa significativamente las probabilidades de sufrir un deterioro cardiológico y neurológico temprano, acompañado de desenlaces clínicos no satisfactorios. En breve, retirar la estatina produce un retorno rápido a la disfunción endotelial y amplificación de los procesos oxidativos e inflamatorios, que podrían incrementar el riesgo vascular [159-162].

Los estudios clínicos han encontrado que interrumpir la estatina, en especial después de eventos vasculares agudos (AMI o embolia), tiene un efecto nocivo sobre los parámetros y mortalidad cardiovasculares (efecto de rebote). Los pacientes que interrumpieron las estatinas presentaron desenlaces clínicos menos satisfactorios, en comparación con aquellos a quienes nunca se les prescribieron estos fármacos. Estudios observacionales [163-168] mostraron que retirar la estatina produjo un incremento del riesgo de mortalidad (por eventos vasculares fatales), en comparación con el mantenimiento del fármaco (2.3 a 7.5 veces) y la ausencia de tratamiento (1.25 a 1.69 veces). Estudios intervencionistas reportaron que la suspensión de estatina condujo a un incremento significativo del riesgo de mortalidad, en comparación con el mantenimiento del tratamiento (4.66 veces) [169], además de a un incremento significativo del riesgo de sufrir eventos vasculares fatales, en comparación con

el mantenimiento del tratamiento (2.27 a 8.67 veces) y la ausencia de tratamiento (19.01 veces) [169,170]. Interrumpir la estatina se consideró también un predictor independiente de la mortalidad debida a cualquier causa en 1 año [171].

En un análisis de datos de 2,466 pacientes canadienses con hemorragia cerebral (2003-2008), Dowlatshahi *et al.* [172] describieron la relación del uso e interrupción de estatina con la incidencia de IS a través de la evaluación de la severidad de los eventos y la mortalidad a 30 días. En general, 537 pacientes (21.7%) utilizaron estatinas y presentaron menos propensión a sufrir IS severo en el internamiento (54.7% vs. 67%), aunque los índices de desenlaces clínicos desfavorables (70% vs. 67%) y mortalidad a 30 días (36% vs. 37%) fueron similares, en comparación con los no usuarios. 158 de entre estos 537 pacientes interrumpieron las estatinas en el internamiento; este grupo fue más propenso a presentar IS severo (65% vs. 27%; $p < 0.01$), desenlaces clínicos desfavorables (90% vs. 62%; $p < 0.01$) y una mayor mortalidad a 30 días (71% vs. 21%; $p < 0.01$). Después del ajuste en relación con la severidad de IS, la interrupción de la estatina permaneció asociada con desenlaces clínicos desfavorables (OR ajustado: 2.4; 95% CI: 1.13-4.56) y una alta mortalidad (OR ajustado: 2.0; 95% CI: 1.30-3.04). Los autores concluyeron que interrumpir la estatina es un factor que contribuye a un desenlace clínico menos satisfactorio y un marcador de un mal pronóstico, como se ha mencionado anteriormente. Al analizar los datos de 12,689 pacientes con IS internados en 17 hospitales de California del Norte, Estados Unidos (2000-2007), Flint *et al.* [173] encontraron resultados similares. Los pacientes que interrumpieron las estatinas al ser internados presentaron un riesgo de muerte significativamente mayor (RR: 2.5; 95% CI: 2.1-2.9; $p < 0.001$).

Contribuyendo a ampliar el alcance de la investigación, estudios posteriores [174-179] han reforzado los hallazgos previos de que interrumpir la estatina podría inducir un deterioro de rebote de la función vascular y accidentes vasculares subsiguientes.

Efecto de rebote de los supresores de ácido gástrico (antiácidos, antagonistas de H₂, inhibidores de la bomba de protones) [15]

Según la FDA [180], la hipersecreción ácida de rebote se define como un incremento de la secreción

de ácido gástrico (basal y/o estimulado) por arriba de los niveles anteriores al tratamiento, después de interrumpir agentes antisecretorios. Inicialmente reportada como asociada al uso de antagonistas de H₂, la hipersecreción ácida de rebote se relaciona con la elevación de la gastrina sérica y/o regulación por incremento de los receptores de H₂. Los niveles elevados de gastrina o hipergastrinemia son un efecto secundario de la inhibición crónica de la secreción de ácido gástrico, que ocurre en el tratamiento antisecretorio a largo plazo. El incremento de la gastrina plasmática estimula la producción y liberación de histamina por parte de las células similares a enterocromafines (ECL, por sus siglas en inglés), lo cual induce la producción de ácido gástrico por parte de las células parietales. Además, el incremento de la masa de las células parietales podría ocurrir junto con el uso crónico de agentes antisecretorios, siendo éste un mecanismo adicional que da cuenta del incremento de la secreción ácida que se produce después de interrumpir el tratamiento. Otra posible causa de secreción ácida de rebote es el incremento de la sensibilidad a la histamina [181].

Aunque la neutralización de la acidez gástrica con antiácidos (hidróxido de aluminio/magnesio o carbonato de calcio) no tiene un efecto antisecretorio, provoca también hipersecreción ácida de rebote después de interrumpir el tratamiento. Estudios clínicos han confirmado esta hipótesis al detectar la ocurrencia del efecto de rebote una hora después de la administración de la dosis estándar de antiácido a individuos sanos [182,183].

De forma análoga, los antagonistas de H₂ (cimetidina, famotidina, nizatidina y ranitidina) provocan hipersecreción ácida de rebote después de retirarse el fármaco. Aunque el mecanismo exacto es aún incierto, las principales hipótesis son que el efecto de rebote se relaciona con una mayor capacidad de respuesta del receptor de H₂ a la estimulación con histamina después de la inhibición competitiva crónica y afectación de la vía inhibitoria de la secreción ácida dependiente de la gastrina [184]. Estudios con pacientes e individuos sanos mostraron que la hipersecreción ácida de rebote ocurrió 2-3 días después del tratamiento de 4 semanas y tuvo una duración de 10 días [185-190].

Inhibidores de la bomba de protones – Los PPI (por sus siglas en inglés) (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol y pantoprazol) bloquean el paso final de la secreción ácida, produciendo una reducción intensa y persistente del ácido gástrico, con un incremento concomitante de la liberación de gastrina. Esta

hipergastrinemia de rebote produce una estimulación continua de las células ECL y una consiguiente hiperhistaminemia, sin incremento de la secreción ácida gástrica, dado que la bomba de protones es bloqueada de forma efectiva. Además, la estimulación de la proliferación de las células ECL incrementa la masa de las células ECL, lo cual tiene una persistencia más prolongada que el efecto de PPI cuando se interrumpe el fármaco. Como con cualquier manifestación del efecto de rebote, la hipersecreción ácida de rebote es evidente en un momento determinado después de retirar el tratamiento, como una función de la vida media de los fármacos (ausencia de efectos biológicos). Después de un tiempo suficiente de tratamiento con PPI, se produce hipersecreción ácida de rebote a partir de la segunda semana (vida media de PPI) hasta la normalización de la masa de células ECL (alrededor de 2 meses), es decir, 2-3 meses después de interrumpir el tratamiento. Este fenómeno tiene una duración prolongada, que es por lo menos dos meses más larga que la duración del tratamiento, estando acompañado de una hipersecreción ácida persistente y considerablemente elevada [191-197].

La gastrina tiene acción trófica en muchos tejidos y estimula el crecimiento *in vitro* de un gran número de líneas celulares tumorales, incluyendo células de cáncer de colon. Aunque algunos autores asocian la hipergastrinemia con un incremento del riesgo de sufrir cáncer de colon, dos estudios poblacionales de seguimiento de casos realizados en el Reino Unido (1987-2002) y Dinamarca (1989-2005) no encontraron evidencia alguna de tal incremento entre usuarios regulares de PPI [198,199]. Sin embargo, debe hacerse notar que la hipergastrinemia de rebote ocurre cierto tiempo después de interrumpir el tratamiento (vida media), hecho que no fue considerado en estos estudios (sesgo de evaluación).

Algunos estudios sugieren que el incremento en la frecuencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD, por sus siglas en inglés) en décadas pasadas podría deberse al uso excesivo de PPI para el tratamiento de síntomas no específicos. Por esta misma razón, la hipergastrinemia podría desempeñar un papel en la progresión del esófago de Barrett a cáncer, considerando el notable incremento en la incidencia de adenocarcinoma de la unión cardiodesofágica a lo largo de las dos últimas décadas, así como la terapia supresora de ácido para GERD se incrementó considerablemente a lo largo de este mismo periodo de tiempo [200-203].

Un estudio poblacional de cohortes realizado en Dinamarca (1990-2003) encontró una relación di-

recta entre el incremento de la incidencia de cáncer gástrico y un incremento en el número de prescripciones o la duración del tratamiento con PPI, en comparación con usuarios y no usuarios de antagonistas de H2. Según los autores, estos datos sugieren que la hipergastrinemia podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico, como consecuencia del uso excesivo de PPI [204].

Durante mucho tiempo, los tumores carcinoides han sido reconocidos como una consecuencia de la hipergastrinemia en el síndrome de Zollinger-Ellison y la gastritis atrófica [205]. De forma análoga al cáncer esofágico, el incremento en la incidencia de carcinoides gástricos a lo largo de las tres últimas décadas (400% entre los varones y 900% entre las mujeres) podría también asociarse con la venta generalizada de PPI [206-208]. Según McCarthy [203], las bases científicas para correlacionar el uso crónico de PPI con la elevación de los tumores carcinoides son bastante contundentes y deben tomarse en cuenta. La hipergastrinemia podría también estimular el desarrollo de tumores carcinoides en otros sitios.

Para evaluar la ocurrencia y relevancia clínica de la hipersecreción ácida de rebote después de la interrupción de PPI, Hunfeld *et al.* [209] realizaron una revisión sistemática que incluyó ocho estudios. Cinco estudios (incluyendo cuatro estudios clínicos aleatorizados) no encontraron evidencia de hipersecreción ácida de rebote (RAHS, por sus siglas en inglés) después de retirar PPI. De los otros tres estudios clínicos no controlados, dos sugirieron que podría ocurrir RAHS en pacientes con resultado negativo para *H. pylori* después de 8 semanas de tratamiento con PPI. Los autores concluyeron que no hay evidencia contundente de un incremento clínicamente relevante de la producción de ácido después de retirar PPI. Fossmark y Waldum [210] han criticado la selección de estudios de la revisión recién mencionada, dado que no consideró una duración de tratamiento suficiente para el desarrollo de una hiperplasia significativa de las células ECL y subsiguiente RAHS. Estos autores han enfatizado que no es posible evaluar RAHS después de una dosis única de PPI ó menos de 25 días de tratamiento, incluso si los estudios fueron estudios clínicos aleatorizados: “estos cinco estudios muestran meramente que PPI debe usarse más de 1-25 días para inducir RAHS”.

Las evidencias clínicas de RAHS después de retirar PPI fueron suministradas por estudios intervencionistas recientes [211-215]. Al investigar si RAHS ocurre también en pacientes sin GERD, algunos estudios encontraron un empeoramiento de los síntomas

en alrededor del 70% de los usuarios de PPI a largo plazo después de interrumpir el tratamiento [211,214].

PPI es comúnmente utilizado y representa una considerable carga para el sistema de salud en muchos países por ser prescrito para una amplia variedad de síntomas gastrointestinales dependientes del ácido [216-220]. En Dinamarca, el uso de PPI se incrementó 7 veces de 1993 a 2007, además de experimentar un incremento sustancial de 20 a 33 dosis diarias por cada 1,000 individuos de 2003 a 2007. En 2006, alrededor del 7% de la población danesa fue tratada con PPI [221-223]. En Australia, el uso de PPI se incrementó 1,318%, mientras que el de los antagonistas de H2 se redujo en un 72% [224]. En Estados Unidos, el uso de PPI se incrementó continuamente de 1999 a 2004, mientras que el de los antagonistas de H2 se redujo. En 2007, esomeprazol, lansoprazol y pantoprazol ocuparon los sitios 4°, 8° y 13° entre los fármacos más vendidos en Estados Unidos, lo que corresponde a 26.4, 20.4 y 16.1 millones de prescripciones, respectivamente. De forma comparativa, la ranitidina y famotidina ocuparon los sitios 47° y 120° entre los fármacos genéricos, lo que corresponde a 13 y 3 millones de prescripciones, respectivamente [225].

Aunque se recomienda un uso tan abundante de PPI en los protocolos recientes para la dispepsia [226,227], una gran proporción de usuarios de PPI no presenta síntomas dependientes del ácido o una indicación precisa para este tratamiento [219,221,228-231]. Algunos estudios indican que hasta el 33% de los pacientes que comienzan PPI obtiene la receta sin indicación alguna de tratamiento de mantenimiento [219,232]. Como una función del desarrollo de RAHS, tal comportamiento empírico podría complicar la retirada de PPI, provocando recaída de síntomas dependientes del ácido (acidez, regurgitación ácida y dispepsia) y la consiguiente reanudación del tratamiento [211,212,233].

Otros estudios [234-237] enfatizan la relevancia de RAHS después de interrumpir PPI, llamando la atención de los médicos hacia los riesgos asociados con este tratamiento y la atención requerida por el mismo.

Efecto de rebote de los inhibidores de la resorción ósea (bisfosfonatos y denosumab) [18]

La osteoporosis se caracteriza por la reducción de la masa ósea y el incremento de la fragilidad ósea.

Ésta afecta a 10 millones de personas en Estados Unidos y a más de 75 millones en el mundo (20-30% de las mujeres post-menopáusicas). Los fármacos de antirresorción, como los bisfosfonatos (BP), se consideran la primera opción para reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas. Al inhibir la resorción ósea a través de la reducción de la actividad de los osteoclastos, los BP (alendronato, risedronato, ibandronato y ácido zoledrónico, entre otros) incrementan la densidad mineral ósea (BMD, por sus siglas en inglés), reduciendo de este modo el riesgo de fracturas. En Estados Unidos, se extendieron más de 150 millones de recetas de BP para pacientes ambulatorios de 2005 a 2009 [238].

Los BP presentan propiedades farmacológicas específicas que los distinguen de otros inhibidores de la resorción ósea, incluyendo la retención esquelética (matriz ósea) y persistencia a largo plazo de los efectos después de la interrupción [239]. Estas características producen una vida media prolongada, lo cual obstaculiza la definición de la duración de la actividad biológica de los BP, así como la consiguiente investigación del efecto de rebote, como se muestra a continuación.

A pesar de la utilidad confirmada de los BP para reducir la frecuencia de fracturas 'típicas' entre pacientes con osteoporosis, el número de reportes de fracturas diafisarias o subtrocantéricas 'atípicas' de fémur en pacientes que recibieron BP después de traumatismo de baja energía o nulo, se incrementó en años recientes. En 2010, la Sociedad Estadounidense de Investigación Ósea y Mineral (ASBMR, por sus siglas en inglés) publicó el reporte de un grupo de trabajo que investigó varias cuestiones relacionadas con este trastorno [240]. Las revisiones sistemáticas discutieron las evidencias clínicas y experimentales para la ocurrencia de este evento adverso secundario al uso de BP con miras a comprender su patogénesis [241-245].

Las fracturas atípicas de fémur asociadas con BP presentan características radiológicas específicas (dirección transversal u oblicua, sin conminución, engrosamiento cortical, fractura por estrés o reacción por estrés en el lado contralateral y/o afectado) y manifestaciones clínicas exclusivas (pródromo prolongado con dolor, bilateralidad, consolidación lenta). El hecho de que tales fracturas ocurran sin antecedentes previos de traumatismo, sugiere una patogénesis sistémica como el fenómeno de rebote, dado que este tipo de fractura se asocia comúnmente con traumatismo significativo (accidentes de tránsito, por ejemplo) en donde la energía transmitida al hueso produce la propagación de varias líneas de fractura, lo que produce conminución. Aunque su in-

cidencia es baja, este tipo de fractura presenta una alta morbilidad.

Una serie de casos [244] y estudios epidemiológicos [246-250] ha evidenciado la relación entre el uso de BP durante periodos variables (3 meses a 9 años) y la ocurrencia de fracturas atípicas; se ha descartado la asociación con uso acumulativo de medicación. Como se ha mencionado anteriormente, dicho intervalo de tiempo variable para que se manifieste el fenómeno es una consecuencia de la prolongada vida media de los BP (hasta 5 años después de un año de tratamiento). Ésta es una característica peculiar de los 'fármacos de depósito', retenidos durante años en el cuerpo (en los huesos, en este caso), lo cual no permite la manifestación inmediata del efecto de rebote después de su interrupción. La tolerancia, taquifilaxia y desensibilización de los receptores dan cuenta de la ocurrencia del efecto de rebote también durante el tratamiento a largo plazo con BP.

La primera hipótesis para explicar la ocurrencia de fracturas atípicas sugiere que la prolongada duración de la acción de los BP, que suprime el remodelado óseo, podría producir la hipermineralización y acumulación de micro-daños, con una consiguiente afectación de la integridad ósea. Sin embargo, el análisis histomorfométrico de muestras de biopsias de huesos afectados, no mostró hipermineralización o anomalías en los cristales de hidroxiapatita. Estos hallazgos son indicativos de una mayor madurez mineral ósea sin cambio alguno en los índices de cristalización después del tratamiento [244,251-254].

Como en el caso de otras categorías de fármacos, estudios experimentales han demostrado un incremento de rebote (paradójico) de la actividad de los osteoclastos después de la interrupción de los BP [245,251,255]. Tal 'efecto anti-osteolítico bifásico' fue evidenciado por el incremento de rebote de los marcadores del remodelado óseo (telopéptido C de colágeno tipo 1), superficies erosionadas (3 veces mayores que en la línea basal) y número de osteoclastos activos (6 veces mayor que en la línea basal) después de la reducción inicial provocada por la acción directa de los BP. La magnitud del fenómeno de rebote da cuenta de la ocurrencia de fracturas completas, en ausencia de traumatismo, que afectan una de las áreas más fuertes del fémur, así como de su lenta consolidación. Estos aspectos refuerzan la hipótesis de que el efecto de rebote es el principal mecanismo patogénico sistémico de las fracturas atípicas de fémur. Otros estudios han reportado resorción ósea de rebote después de la interrupción de otros agentes de antirresorción (terapia hormonal sustitutiva y anticuerpos monoclonales) [245].

Aunque la incidencia de fracturas de cadera se ha reducido desde la introducción de los BP en Estados Unidos, las fracturas femorales diafisarias o subtrocantéricas se incrementaron a lo largo del mismo periodo. Aunque representan un pequeño subconjunto (5-10%) de todas las fracturas de fémur y cadera, las fracturas subtrocantéricas tienen una influencia considerable sobre la morbilidad y mortalidad, con resultados similares a aquellos de las fracturas de cadera [256,257]. En un estudio prospectivo de 2 años con 87 pacientes con fracturas subtrocantéricas, el índice de mortalidad fue del 8% después de 4 meses, del 14% después de 12 meses y del 25% después de 24 meses. Se requirió de cirugía de revisión en el 8% de los casos. Para el final del periodo de seguimiento, sólo el 46% de los pacientes recuperó su capacidad para caminar y el 71% tenía condiciones de vida similares a aquellas antes de la fractura [258].

La resorción ósea de rebote acompañada por un incremento de los marcadores de remodelado óseo, actividad de los osteoclastos y propensión a fracturas atípicas, se ha descrito también después de la interrupción de otras categorías de agentes antirresorción, como la terapia hormonal sustitutiva, los anticuerpos monoclonales humanos (denosumab) y los inhibidores selectivos de la catepsina K (odanacatib), entre otros [245,259-262].

Otros estudios recientes corroboran la ocurrencia de fracturas atípicas de fémur durante el tratamiento con BP y denosumab [263-266], sustentando así las crecientes advertencias de médicos y pacientes en relación con este serio evento adverso.

Efecto de rebote de los agentes inmunomoduladores para el tratamiento de la esclerosis múltiple (natalizumab y fingolimod) [19]

De acuerdo con hipótesis actuales, el principal evento en la patogénesis de la esclerosis múltiple (MS, por sus siglas en inglés) es la activación de los linfocitos T autorreactivos periféricos. Después de proliferar y atravesar la barrera sangre-cerebro, estas células disparan una cascada de eventos inflamatorios, lo cual culmina en desmielinización y daño axonal. La migración de linfocitos a través de la barrera sangre-cerebro requiere de la interacción de las moléculas de adhesión expresada en la superficie celular, como

las selectinas e integrinas a través de sus receptores endoteliales [19].

Natalizumab (NTZ), un anticuerpo monoclonal humanizado, es un inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión mencionadas anteriormente, por lo que obstaculiza la migración de los linfocitos al sistema nervioso central (SNC), reduciendo así la frecuencia de las exacerbaciones agudas, el número de lesiones cerebrales y la progresión de la enfermedad [19]. El fingolimod (FGD) es un modulador (antagonista funcional) del receptor de esfingosina-1-fosfato en los linfocitos, capaz de reducir la capacidad de estas células para migrar de los ganglios linfáticos al SNC, reduciendo así al mínimo la inflamación neuronal y consiguiente desmielinización [19].

No obstante el efecto primario benéfico del tratamiento, estudios observacionales [267-275] han evidenciado un empeoramiento de la actividad de la enfermedad después de la interrupción de NTZ (efecto de rebote o síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (IRIS, por sus siglas en inglés) sin leucoencefalopatía multifocal progresiva) [276-278]. Este padecimiento se ve acompañado de una intensa exacerbación de los síntomas, un incremento del número y/o tamaño de las lesiones de desmielinización y progresión de la enfermedad.

Además de NTZ, también otros modificadores de la respuesta biológica o fármacos inmunomoduladores, como FGD [279] y alfa antagonistas del factor de necrosis tumoral - anti-TNF α (infliximab, adalimumab, etanercept) [280] podrían provocar trastornos de desmielinización de rebote.

Estudios recientes [281-286] corroboran la ocurrencia de desmielinización de rebote severa (IRIS, por sus siglas en inglés) después de la interrupción de fármacos inmunomoduladores (NTZ y FGD) utilizados para el tratamiento de MS, acompañada de trastornos cognitivos, neurodegeneración y desenlaces clínicos fatales.

Efecto de rebote de los agentes inmunomoduladores para el tratamiento de la psoriasis (efalizumab y anti-TNF α) [23]

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria autoinmune modulada por los linfocitos Th1. Después

del contacto con un antígeno desconocido, un subconjunto de linfocitos T se convierte en células T de memoria CD4+ y CD8+. Estas últimas proliferan y migran desde los ganglios linfáticos hasta la piel, en donde disparan una reacción inflamatoria, con producción de mediadores proinflamatorios (el número de células T que se infiltran en la piel se correlaciona con la actividad de la enfermedad). Los avances en la comprensión de la patofisiología de la psoriasis a lo largo de las últimas décadas, incluyendo el papel de las citocinas y células T, han sido cruciales para el desarrollo de la terapia biológica con fármacos inmunomoduladores [23].

El término 'biológico' alude al uso de agentes sintetizados a partir de productos corporales vivos, los cuales modulan el sistema inmunológico a través de acciones de estimulación o inhibición en sitios específicos. En el caso de la psoriasis, los fármacos biológicos inhiben de forma selectiva la activación y maduración de las células presentadoras de antígenos, bloqueando de esta forma la secreción de citocinas e inhibiendo la activación y proliferación de las células T, su migración a la piel, función efectora y reactivación. Aunque el perfil de seguridad de estos fármacos se considera más favorable, en comparación con los agentes inmunosupresores sistémicos convencionales, dado que no provocan inmunosupresión generalizada, el entusiasmo inicial pronto ha dado lugar a una actitud cautelosa producto de la experiencia acumulada y ocurrencia de efectos adversos severos. Los fármacos biológicos para la psoriasis se clasifican en dos categorías principales: moduladores de las células T (efalizumab y alefacept) y anti-TNF α (infliximab, adalimumab y etanercept) [23].

Efalizumab, el principal agente para el tratamiento de la psoriasis, es un anticuerpo monoclonal humano IgG1, el cual se enlaza a la cadena alfa del antígeno asociado con la función leucocitaria (LFA)-1, bloqueando la interacción entre LFA-1 y la molécula de adhesión intercelular (ICAM)-1. Los resultados se reducen a la activación de las células T, inhibición de la migración y reclutamiento de las células T en la dermis/epidermis y reducción de la reactivación de las células T en distintos pasos de la patofisiología de la psoriasis [23].

A pesar de los benéficos efectos primarios de este tratamiento paliativo (enantiopático, contrario), algunos estudios han reportado el empeoramiento de la actividad de la enfermedad después de la interrupción de los agentes inmunomoduladores mencionados anteriormente (psoriasis de rebote) [287-290]. Esta condición se ve acompañada por la exacerbación

ción de signos y síntomas (incremento del tamaño o mayor severidad de las lesiones de la piel, empeoramiento de la artritis, etcétera).

Estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo [287,291-297] han evidenciado la ocurrencia de psoriasis de rebote después de la interrupción de efalizumab ($\geq 125\%$ peor, en comparación con la línea basal, Índice de Severidad y Área de Psoriasis (PASI, por sus siglas en inglés)) en alrededor del 15% de los pacientes. Estudios observacionales [298-308] han reportado estimaciones aún mayores, de hasta 30% de los pacientes.

En algunos casos, el efecto de rebote podría producir una progresión fatal de la enfermedad (IRIS) [276,309-312], como en el caso de NTZ para el tratamiento de MS. Este evento adverso llevó a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) a recomendar que fuera revocada la autorización de comercialización del efalizumab en febrero de 2009 [312].

De forma análoga, varios estudios han mostrado que la interrupción de otros fármacos inmunomoduladores utilizados para tratar la psoriasis dispara el efecto de rebote: alefacept [313,314], etanercept [298,306,315] e infliximab [316,317]. Muchos autores no caracterizan el empeoramiento de la psoriasis 'durante' el tratamiento con anti-TNF α como psoriasis de rebote (dado que, de acuerdo con la definición clásica, el efecto de rebote se produce después de la interrupción de los fármacos). Sin embargo, varios estudios [318-322] han encontrado exacerbación de la psoriasis con cambio en su morfología (hacia las formas pustular, eritrodérmica o en gotas) durante el tratamiento con anti-TNF α (etanercept, adalimumab e infliximab, entre otros), lo cual podría considerarse un probable efecto de rebote (desarrollo de tolerancia), como se ha mencionado anteriormente.

Epidemiología del efecto de rebote de los fármacos modernos

El efecto de rebote aparece después de un intervalo variable (de horas a semanas) que sigue al final del efecto biológico (vida media) de los fármacos. Además, su duración es variable. El intervalo entre la interrupción del fármaco y la aparición del efecto de rebote es similar para los fármacos con vida media corta: 10 días para los salicilatos, 14 días para el diclofenaco y 9 días para el rofecoxib [10,11], 7 días para las estatinas [14], 7-14 días para los antidepresi-

vos SSRI [10,13] y PPI [15], en promedio. En el caso de los fármacos de depósito (bisfosfonatos) [18], este tiempo es más prolongado. La duración del efecto de rebote permanece durante 30 días para rofecoxib [10,11], 22 días para SSRI [10,13] y 30 días para IBP [15]. No hay relación entre la duración del tratamiento y la manifestación del efecto de rebote.

En estudios aleatorizados controlados con placebo, el riesgo promedio de sufrir eventos trombóticos fue 3.4 veces mayor después de interrumpir los salicilatos, 1.52 mayor después de retirar NSAID, 1.67 mayor después de rofecoxib [10,11] y 1.69 mayor después de estatina [14]. De forma análoga, el riesgo de presentar tendencias suicidas fue seis veces mayor después de la interrupción de SSRI [13] y el de broncoespasmo de rebote fue cuatro veces mayor después de retirar LABA [10,12].

Ilustrando la frecuencia y magnitud del efecto de rebote, que podría provocar eventos adversos severos y fatales, estudios epidemiológicos han evidenciado que LABA provoca alrededor de un episodio de rebote de broncoespasmo seguido por la muerte por cada 1,000 pacientes-años. Esto correspondió a 4,000-5,000 muertes en Estados Unidos en 2004 (y a 40,000-50,000 muertes alrededor del mundo) [10,12]. SSRI provoca cinco comportamientos con tendencia suicida de rebote por cada 1,000 adolescentes-años, lo que correspondió a 16,500 eventos en Estados Unidos en 2007 [10,13]. Los salicilatos provocan alrededor de cuatro episodios de AMI de rebote por cada 1,000 pacientes-años [10,11]. Algunos estudios han reportado que la incidencia de tumores carcinoides gástricos se ha incrementado en las últimas décadas (100% entre los varones y 900% entre las mujeres), en asociación con el uso creciente de PPI, en relación con la hipergastrinemia de rebote [15]. Los bisfosfonatos provocan 1-3 fracturas atípicas severas paradójicas por cada 1,000 pacientes-años (0.1-0.3%) [18]. Natalizumab provoca la exacerbación de rebote de MS en alrededor del 10% de los pacientes, acompañada por dismielinización severa (IRIS) en algunos casos [19]. Efalizumab provoca psoriasis de rebote en 15-30% de los pacientes y podría también inducir IRIS [23].

Farmacología paradójica [24-36]

Un enfoque terapéutico desarrollado por Richard A. Bond en 2001 [24], la 'farmacología paradójica', sugiere emplear los efectos paradójicos de los fármacos (reacción secundaria del cuerpo, en oposición a

los efectos primarios de los fármacos) con propósito curativo. De naturaleza universal, según Bond, tales efectos paradójicos, bidireccionales o compensatorios son adecuados para distintas categorías de fármacos, independientemente de la dosis empleada, y aparecen en una proporción variable de individuos susceptibles. Aunque no completamente esclarecido, el efecto paradójico se manifiesta en distintos niveles de los sistemas biológicos de autorregulación, haciendo que el funcionamiento de todo el cuerpo sea extremadamente complejo, desde el nivel subcelular (canales, enzimas, receptores, transportadores, organelos, etcétera) hasta la células, tejidos y órganos [25-29].

Afectando a todos los sistemas fisiológicos, estos efectos paradójicos y bidireccionales tienen mecanismos variables: diferentes acciones en un mismo receptor debido a efectos relacionados con el tiempo (v.g., β -bloqueadores con actividad simpatomimética intrínseca); efectos estereoquímicos (v.g., salbutamol); objetivos de receptores múltiples con o sin asociación a efectos relacionados con el tiempo (v.g., procainamida); reacciones mediadas por anticuerpos (v.g., tromboembolismo inducido por heparina); efectos farmacocinéticos de compartimientos en competencia (v.g., bicarbonato); suspensión y efectos no lineales en los sistemas (v.g., agentes dopaminérgicos); sobrecompensación sistémica (v.g., terapia antirretroviral e IRIS); otros mecanismos de retroalimentación de nivel más alto (v.g., acné fulminans asociado con isotretinoína), entre otros [29].

Al igual que los hallazgos de este autor en su estudio sistemático del efecto de rebote, también los farmacólogos describen varios ejemplos de efectos paradójicos y bidireccionales de los fármacos que afectan a distintos sistemas e involucran distintas categorías de fármacos: inmunomoduladores (glucocorticoides sistémicos y anti-TNF α), fármacos contra el cáncer (quimioterapia, radioterapia y arsénico), agentes antiarrítmicos (procainamida e isoproterenol), fármacos contra la hipertensión (metildopa, clonidina, guanabenz, moxonidina y tiazidas), vasodilatadores (nitratos), fármacos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (β -bloqueadores, inhibidores de ACE, hidralazina y bloqueadores de los receptores de la angiotensina II), fármacos modificadores de lípidos (fibratos y ezetimiba), fármacos cronotrópicos e inótrópicos (isoprenalina, epinefrina, β -bloqueadores y bloqueadores del canal de calcio), vasoconstrictores (alcaloides del ergot, vasopresina), anestésicos (sevoflurano, ketamina, propofol), fármacos antiepileptícos (v.g., benzodiacepinas, barbituratos, hidantoína), hipnosedantes (anticolinérgicos, antihistamínicos, antiespasmódicos, barbituratos, benzodiacepinas, bromuros, hidrato de cloral, etanol, opioides), fárma-

cos psicotrópicos (antidepresivos, antipsicóticos), fármacos con acción sobre el sistema nervioso periférico (inhibidores de la acetilcolinesterasa, capsaicina), antidisquinéticos (agentes dopaminérgicos), agentes ácido-base (lactato de sodio, bicarbonato), agentes activos sobre el metabolismo óseo (v.g., hormona paratiroidea, bisfosfonatos), electrolitos (solución salina hipertónica, hidróxido de magnesio), agentes glucémicos (insulina, agentes hipoglucémicos), esteroides (dexametasona), agentes tiroideos (yodo, litio), agentes antihiperuricémicos (inhibidores de la xantina oxidasa y urato), fármacos gastrointestinales (opioides, colecistoquinina y ceruletida), agentes activos en la sangre (eritropoyetina, antagonistas de la vitamina K, antagonistas de los receptores de adenosina difosfato plaquetaria), broncodilatadores (v.g., β_2 -agonistas de acción prolongada y corta), fármacos dermatológicos (luz ultravioleta de onda larga de alta intensidad, 8-metoxipsoraleno y antagonistas de los receptores de histamina), entre otros [29].

Según Bond, una posible hipótesis para dar cuenta del funcionamiento de la farmacología paradójica es la diferencia entre los efectos agudos y crónicos de los fármacos [24]. Al enfatizar que las respuestas agudas y crónicas a los fármacos podrían ser sustancialmente diferentes y con frecuencia de naturaleza opuesta, el autor sugiere que “cuando se exacerba una enfermedad se hace uso de los mecanismos compensatorios y redundantes del cuerpo para lograr una respuesta benéfica a largo plazo”. Este fenómeno es particularmente evidente en los eventos mediados por receptores; la exposición aguda a agonistas podría activar los receptores e incrementar la señalización, mientras que la exposición crónica podría desensibilizar a los receptores, con la consiguiente reducción de la señalización. Lo mismo aplica para los antagonistas de los receptores.

De forma análoga al tratamiento homeopático, que emplea dosis mínimas (HD) para evitar un posible empeoramiento inicial de la enfermedad, los defensores de la farmacología paradójica sugieren, como regla general, comenzar el tratamiento con dosis muy pequeñas para después incrementarlas gradualmente a lo largo de las semanas [24].

Como ejemplos del uso terapéutico de las reacciones paradójicas, algunos autores enumeran condiciones clínicas que pudieran ser tratadas de ese modo. La insuficiencia cardíaca congestiva (CHF, por sus siglas en inglés) se relaciona con una contractilidad cardíaca deficiente; el uso agudo de agonistas β -adrenérgicos incrementa la contractilidad cardíaca, mejora la hemodinámica y reduce los síntomas relacionados. A su vez, el uso crónico de

dichos fármacos produce una mayor mortalidad. El uso a corto plazo de antagonistas β -adrenérgicos (β -bloqueadores: carvedilol, metoprolol y bisoprolol, entre otros) reduce la contractilidad y exacerba CHF, con empeoramiento de la enfermedad. A su vez, el uso a largo plazo de estos fármacos produce un incremento de la contractilidad cardíaca y una menor mortalidad [24,28-30]. Lo mismo ocurre con los bloqueadores del canal de calcio [31].

De forma análoga, los agonistas β -adrenérgicos son los broncodilatadores más poderosos y desempeñan un papel considerable en todas las etapas del manejo del asma. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, el uso crónico de estos fármacos se asocia con broncoespasmo paradójico irreversible y fatal. A su vez, el uso a corto plazo de antagonistas β -adrenérgicos provoca broncoconstricción y empeoramiento del asma, mientras que el uso a largo plazo provoca broncodilatación y mejoramiento del manejo del asma [24,28,32,33].

Otros ejemplos adicionales son el uso de metilfenidato (estimulante del CNS) para el tratamiento del trastorno de hiperactividad y déficit de atención (ADHD, por sus siglas en inglés) y de los agonistas de los receptores de 5-HT_{1A} (mediadores de la hiperalgesia) para lograr la analgesia [28]. Se sabe desde hace tiempo que las tiazidas permiten beneficios anti-diuréticos paradójicos en el tratamiento de la diabetes insipidus, con reducción de la poliuria y elevación de la osmolalidad de la orina [34].

El trióxido de arsénico (As₂O₃), como carcinógeno, ha sido utilizado en homeopatía durante más de dos siglos como coadyuvante para el tratamiento de distintos tipos de cáncer. Como una función de sus efectos bifásicos, la farmacología paradójica lo considera como un prometedor agente contra el cáncer [35,36,323-325]. Su eficacia clínica ha sido demostrada para la leucémica promielocítica aguda [326-329], el cáncer no microcítico de pulmón [330,331] y el cáncer de hígado [332,333], entre otros usos [29].

Nuevos medicamentos homeopáticos: uso de los fármacos modernos conforme al principio de similitud terapéutica [37-46]

Una vez más, el supuesto básico que subyace al prin-

cipio de curación homeopática es el uso de fármacos que provocan manifestaciones patogénicas (signos, síntomas, efectos fisiológicos o patológicos, etcétera) similares a los trastornos a ser curados. Podría hacerse un uso similar de cualquier tipo de fármaco (natural o sintético) y con cualquier dosis (ponderable o infinitesimal) siempre y cuando se observe el principio de similitud terapéutica. De esta forma, los fármacos modernos podrían utilizarse conforme a los supuestos homeopáticos, siempre y cuando induzcan efectos primarios (efectos terapéuticos, efectos adversos o efectos secundarios) similares a todo el conjunto de signos y síntomas característicos presentados por los pacientes.

Desde 2003 [37-46], este autor propone el uso del efecto de rebote de los fármacos modernos con propósito curativo. Con este fin, los pacientes reciben fármacos, en HD, que han provocado un conjunto similar de eventos adversos en estudios clínicos farmacológicos de fase I-IV, con el objetivo de estimular la reacción homeostática del cuerpo en contra de sus propios trastornos.

Para hacer esta idea viable, se preparó una Materia Médica Homeopática de los Fármacos Modernos [*Homeopathic Materia Medica of Modern Drugs*] [39], en donde todos los efectos patogénicos o primarios (efectos terapéuticos, efectos adversos y efectos secundarios) de 1,250 fármacos modernos descritos en *The United States Pharmacopeia Dispensing Information* (USPDI, por sus siglas en inglés) [Farmacopea Dispensadora de Información de Estados Unidos] [334], se organizan conforme a una distribución anatómico-funcional que sigue el formato de la Materia Médica Homeopática tradicional [335]. Para facilitar la elección de la medicina individualizada a ser prescrita, conforme al conjunto completo de síntomas similares (es decir, el requisito *sine qua non* para el éxito del tratamiento homeopático), se preparó entonces un Repertorio Homeopático de Fármacos Modernos [*Homeopathic Repertory of Modern Drugs*] [39]. Aquí, los efectos patogénicos y los fármacos correspondientes se organizan conforme al formato de los repertorios homeopáticos tradicionales, siguiendo la distribución anatómico-funcional mencionada anteriormente [336].

El proyecto completo, titulado *New Homeopathic Medicines: use of modern drugs according to the therapeutic similitude principle* [Nuevos medicamentos homeopáticos: uso de los fármacos modernos conforme al principio de similitud terapéutica], se encuentra disponible en tres volúmenes digitales (Scientific Basis of the Principle of Similitude in Modern Pharmacology

[Bases científicas del principio de similitud en la farmacología moderna], *Homeopathic Materia Medica of Modern Drugs* [Materia médica homeopática de los fármacos modernos] y *Homeopathic Repertory of Modern Drugs* [Repertorio homeopático de fármacos modernos]) en línea, con acceso abierto (<http://www.newhomeopathicmedicines.com>) para todos los lectores interesados.

Como ejemplo de uso distinto a aquel indicado en la etiqueta de innumerables categorías de fármacos modernos según el principio de similitud terapéutica, docenas de fármacos que incrementan la presión arterial como efecto primario (adalimumab, ciclosporina, dopamina y agentes antiinflamatorios, entre otros) podrían usarse homeopáticamente para el tratamiento de la hipertensión, **siempre y cuando otros efectos patogénicos o primarios sean similares al conjunto completo de signos y síntomas presentados por el paciente**. Cuando se cumple con tal **individualización terapéutica**, los fármacos que incrementan el azúcar en la sangre (amprenavir, corticotropina, diazóxido y estrógeno, entre otros) podrían usarse homeopáticamente para el tratamiento de la diabetes. Los fármacos que provocan inflamación de la mucosa gástrica (abacavir, agentes antiinflamatorios, carbidopa y cilostazol, entre otros) podrían usarse homeopáticamente para el tratamiento de la gastritis y úlcera gástrica. Los fármacos que provocan inmunosupresión (ciclosporina, esteroides y agentes inmunosupresores, entre otros) podrían usarse para estimular el sistema inmunológico de los pacientes con inmunosupresión, y así sucesivamente [39-43,46].

Como aplicación concreta, recientemente desarrollamos un protocolo de investigación clínica para emplear el estrógeno potenciado (17- β estradiol) para el tratamiento del dolor pélvico asociado con la endometriosis, dado que el estrógeno provoca hiperplasia endometrial o proliferación como evento adverso [44]. Reportando un mejoramiento considerable en comparación con el placebo en relación con el dolor, depresión y calidad de vida [45], puede tenerse acceso a este estudio en el presente dossier especial.

Conclusiones

Al describir los efectos indeseables del uso indiscriminado de fármacos conforme al principio de los contrarios, Hahnemann llamó la atención hacia los riesgos derivados de su acción secundaria (efecto

de rebote o reacción paradójica) que producen una “enfermedad más seria o con frecuencia incluso una amenaza para la vida y la muerte misma”. A su vez, validó el principio de similitud terapéutica a través del *modus tollens* aristotélico:

“Si se presentan estos efectos nocivos, como es muy natural que se espere del empleo de los medicamentos antipáticos, el médico común se imagina que superará la dificultad dando, en cada agravación que aparezca, una dosis más fuerte del remedio, con lo cual se realiza una supresión igualmente pasajera; y como posteriormente hay una mayor necesidad de dar cantidades cada vez más grandes del paliativo, sobreviene ya sea otra enfermedad más seria o con frecuencia incluso una amenaza para la vida, incurabilidad completa y absoluta con frecuencia y aún una amenaza para la vida y la muerte misma, pero nunca la curación de una enfermedad de duración larga o considerable” (Organón de la Medicina, § 60) [49].

Creando un puente entre el principio de similitud terapéutica y la razón científica moderna, cientos de estudios en la literatura médica describen la ocurrencia de reacciones secundarias posteriormente y en oposición a las reacciones primarias de muchas categorías de fármacos, corroborando así el supuesto homeopático. Tal reacción o acción secundaria, que se produce de forma automática e instintiva para mantener la homeostasis del sistema, ha sido descrita por la farmacología y fisiología contemporánea como efecto de rebote de los fármacos o reacción paradójica del cuerpo, respectivamente. De manera análoga, la acción primaria de los fármacos representa los efectos terapéuticos, adversos y secundarios de los fármacos modernos.

Por definición, la intensidad y/o frecuencia del efecto de rebote son mayores en comparación con los síntomas originales, suprimidos por la acción primaria del fármaco. Esta característica distingue al efecto de rebote del retorno natural de los síntomas crónicos después del final del tratamiento. Aunque la interrupción del fármaco es un requisito para la ocurrencia del efecto de rebote, éste también podría aparecer durante el tratamiento, como una función del desarrollo de tolerancia o fracaso terapéutico.

En la terapéutica convencional, un gran número de eventos iatrogénicos podría ser evitado si los proveedores de atención médica pusieran atención en la posible ocurrencia del efecto de rebote [21]. El empeoramiento de las enfermedades se re-

duce al mínimo mediante la reducción gradual. Aunque no se describen o incluyen convencionalmente entre los efectos adversos de la farmacología clásica, los efectos de la interrupción son una parte de la farmacología de cualquier fármaco [55], por lo que deben considerarse en la enseñanza de la farmacología moderna.

Al emplear el efecto de rebote de los fármacos convencionales con propósito curativo, podríamos ampliar el alcance de la similitud terapéutica a través de la adición de cientos de 'nuevos medicamentos homeopáticos'. Tales nuevos medicamentos homeopáticos cubren signos y síntomas ausentes

en los estudios patogénicos homeopáticos clásicos y permitirán tratar innumerables trastornos, enfermedades y síndromes modernos con homeopatía.

Tal y como lo han afirmado los médicos homeópatas a lo largo de más de dos siglos [38,43], los defensores de la farmacología paradójica [28] exhortan a los investigadores a acercarse al fenómeno paradójico (efecto de rebote, similitud terapéutica) sin prejuicio alguno, así como a cuestionar los actuales paradigmas terapéuticos dogmáticos a través de nuevos enfoques, independientemente de que tan difícil sea para nuestros colegas aceptar nuevas ideas.

REFERENCIAS

1. Dudgeon RE. Lectures on the theory and practice of homoeopathy. New Delhi: B Jain Publishers; 2002, Lecture I.
2. Correa AD, Siqueira-Batista R, Quintas ELM. Similia similibus curentur: notação histórica da medicina homeopática. *Rev Assoc Med Bras.* 1997;43(4):100-8.
3. Teixeira MZ. O princípio homeopático de cura ao longo da história da medicina. *Rev Homeop.* 2007;70(1-4):51-78.
4. Lakatos I. Falsificação e metodologia dos programas de investigação científica. Lisbon: Edições 70; 1999.
5. Teixeira MZ. Scientific evidence of the homeopathic epistemological model. *Int J High Dilution Res.* 2011;10(34):46-64.
6. Teixeira MZ. Evidências científicas da episteme homeopática. *Rev Homeop.* 2011;74(1/2):33-56.
7. Teixeira MZ. Semelhante cura semelhante: o princípio de cura homeopático fundamentado pela racionalidade médica e científica. São Paulo: Petrus; 1998. Disponible en: http://www.homeozulian.med.br/homeozulian_visualizarlivroautor.asp?id=3.
8. Teixeira MZ. Similitude in modern pharmacology. *Br Homeopath J.* 1999;88(3):112-20.
9. Teixeira MZ. O princípio da similitude na moderna farmacologia. *Rev Homeop.* 1999;64(1-4):45-58.
10. Teixeira MZ. Evidence of the principle of similitude in modern fatal iatrogenic events. *Homeopathy.* 2006;95(4):229-36.
11. Teixeira MZ. NSAIDs, Myocardial infarction, rebound effect and similitude. *Homeopathy.* 2007;96(1):67-8.
12. Teixeira MZ. Bronchodilators, fatal asthma, rebound effect and similitude. *Homeopathy.* 2007;96(2):135-7.
13. Teixeira MZ. Antidepressants, suicidality and rebound effect: evidence of similitude? *Homeopathy.* 2009;98(1):114-21.
14. Teixeira MZ. Statins withdrawal, vascular complications, rebound effect and similitude. *Homeopathy.* 2010;99(4):255-62.
15. Teixeira MZ. Rebound acid hypersecretion after withdrawal of gastric acid suppressing drugs: new evidence of similitude. *Homeopathy.* 2011;100(3):148-56.
16. Teixeira MZ. Rebound effect of drugs: fatal risk of conventional treatment and pharmacological basis of homeopathic treatment. *Int J High Dilution Res.* 2012;11(39):69-106.
17. Teixeira MZ. El efecto rebote de las drogas: un riesgo fatal para el tratamiento convencional y una base farmacológica para el tratamiento homeopático. *Homeopatía Méx.* 2012;81(681):13-40.
18. Teixeira MZ. Antiresorptive fármacos (bisphosphonates), atypical fractures and rebound effect: new evidence of similitude. *Homeopathy.* 2012;101(4):231-42.
19. Teixeira MZ. Immunomodulatory drugs (natalizumab), worsening of multiple sclerosis, rebound effect and similitude. *Homeopathy.* 2013;102(3): 215-24.
20. Teixeira MZ. Similia similibus curentur: o princípio de cura homeopático fundamentado na farmacologia moderna. *Rev Med (São Paulo).* 2013;92(3):183-203.
21. Teixeira MZ. Efeito rebote dos fármacos modernos: evento adverso grave desconhecido pelos profissionais da saúde. *Rev Assoc Med Bras.* 2013;59(6):629-38.
22. Teixeira MZ. Similitude and rebound effect of drugs: scientific evidence and therapeutic application. *Homeopathic Links.* 2014;27(2):105-7.

23. Teixeira MZ. Biological therapies (immunomodulatory drugs), worsening of psoriasis and rebound effect: new evidence of similitude. *Homeopathy*. 2016;105(4):344-55.
24. Bond RA. Is paradoxical pharmacology a strategy worth pursuing? *Trends Pharmacol Sci*. 2001;22(6):273-6.
25. Yun AJ, Lee PY, Bazar KA. Paradoxical strategy for treating chronic diseases where the therapeutic effect is derived from compensatory response rather than drug effect. *Med Hypotheses*. 2005;64(5):1050-9.
26. Page C. Paradoxical pharmacology: turning our pharmacological models upside down. *Trends Pharmacol Sci*. 2011;32(4):197-200.
27. Davies CJ, Davies DM. Paradoxical reactions to commonly used drugs. *Adverse Drug React Bull*. 2011;211:807-10.
28. Bond RA, Giles H. For the love of paradox: from neurobiology to pharmacology. *Behav Pharmacol*. 2011;22(5-6):385-9.
29. Smith SW, Hauben M, Aronson JK. Paradoxical and bidirectional drug effects. *Drug Saf*. 2012;35(3):173-89.
30. Bristow MR. beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation*. 2000;101(5):558-69.
31. de Vries RJ, van Veldhuisen DJ, Dunselman PH. Efficacy and safety of calcium channel blockers in heart failure: focus on recent trials with second-generation dihydropyridines. *Am Heart J*. 2000;139(2 Pt 1):185-94.
32. Bond RA, Spina D, Parra S, Page CP. Getting to the heart of asthma: can "beta blockers" be useful to treat asthma? *Pharmacol Ther*. 2007;115(3):360-74.
33. Dickey BF, Walker JK, Hanania NA, Bond RA. beta-Adrenoceptor inverse agonists in asthma. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10(3):254-9.
34. Loffing J. Paradoxical antidiuretic effect of thiazides in diabetes insipidus: another piece in the puzzle. *Am Soc Nephrol*. 2004;15(11):2948-50.
35. Cui X, Kobayashi Y, Akashi M, Okayasu R. Metabolism and the paradoxical effects of arsenic: carcinogenesis and anticancer. *Curr Med Chem*. 2008;15(22):2293-4.
36. Platanias LC. Biological responses to arsenic compounds. *J Biol Chem*. 2009;284(28):18583-7.
37. Teixeira MZ. Homeopathic use of modern medicines: utilisation of the curative rebound effect. *Med Hypotheses*. 2003;60(2):276-83.
38. Teixeira MZ. 'Paradoxical strategy for treating chronic diseases': a therapeutic model used in homeopathy for more than two centuries. *Homeopathy*. 2005;94(4):265-6.
39. Teixeira MZ. *New Homeopathic Medicines: use of modern drugs according to the principle of similitude*. São Paulo: Marcus Zulian Teixeira. 3v. 2010. Disponible en: <http://www.newhomeopathicmedicamentos.com>.
40. Teixeira MZ. New homeopathic medicines: use of modern drugs according to the principle of similitude. *Homeopathy*. 2011;100(4):244-52.
41. Teixeira MZ. Homeopathic use of modern drugs: therapeutic application of the organism paradoxical reaction or rebound effect. *Int J High Dilution Res*. 2011;10(37):338- 52.
42. Teixeira MZ. 'New Homeopathic Medicines' database: A project to employ conventional drugs according to the homeopathic method of treatment. *Eur J Integr Med*. 2013;5(3):270-8.
43. Teixeira MZ. 'Paradoxical pharmacology': therapeutic strategy used by the 'homeopathic pharmacology' for more than two centuries. *Int J High Dilution Res*. 2014;13(48):207-26.
44. Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Protocol of randomized controlled trial of potentized estrogen in homeopathic treatment of chronic pelvic pain associated with endometriosis. *Homeopathy*. 2016;105(3):240-9.
45. Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Potentized estrogen in homeopathic treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;211:48-55.
46. Teixeira MZ. Therapeutic use of the rebound effect of modern drugs: "New homeopathic medicines". *Rev Assoc Med Bras*. 2017;63(2):100-8.
47. Hahnemann S. *Organon of homeopathic medicine. Examples of homeopathic cures performed unintentionally by physicians of the old school of medicine*. 3rd American edition. NY: William Radde; 1849. Disponible en: <https://collections.nlm.nih.gov/catalog.nlm.nih.gov/uid-101305248-bk>.
48. Hahnemann S. Ensaio sobre um novo princípio para se averiguar o poder curativo das drogas. *Rev Homeop*. 1994;59(3-4):32-65.
49. Hahnemann S. *Organon of Medicine*. 6th edition. Disponible en: <http://www.homeoint.org/books/hahorgan/index.htm>.
50. Dantas F, Fisher P, Walach H, et al. A systematic review of the quality of homeopathic pathogenic trials published from 1945 to 1995. *Homeopathy*. 2007;96(1):4-16.
51. Teixeira MZ. Protocolo de experimentação patogénica homeopática em humanos [Protocol of homeopathic pathogenic experimentation in humans]. *Rev Med (São Paulo)*. 2013;92(4):242-63. Disponible en: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/80006>.
52. *Webster's New World Medical Dictionary*. 3rd Edition. John Wiley Consumer; 2008.
53. Hodding GC, Jann M, Ackerman IP. Drug withdrawal syndromes - A literature review. *West J Med*. 1980;133:383-91.
54. Wolfe RM. Antidepressant withdrawal reactions. *Am Fam Physician*. 1997;56(2):455- 62.
55. Reidenberg MM. Drug discontinuation effects are part of the pharmacology of a drug. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;339(2):324-8.
56. Mousa SA, Forsythe MS, Bozarth JM, Reilly TM. Effect of single oral dose of aspirin on human plate-

- let functions and plasma plasminogen activator inhibitor-1. *Cardiology*. 1993;83(5-6):367-73.
57. Beving H, Eksborg S, Malmgren RS, Nordlander R, Ryden L, Olsson P. Inter-individual variations of the effect of low dose aspirin regime on platelet cyclooxygenase activity. *Thromb Res*. 1994;74(1):39-51.
 58. Raskob GE, Durica SS, Morrissey JH, Owen WL, Comp PC. Effect of treatment with low-dose warfarin-aspirin on activated factor VII. *Blood*. 1995;85(11): 3034-9.
 59. Schulman SP, Goldschmidt-Clermont PJ, Topol EJ, et al. Effects of integrilin, a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist, in unstable angina: a randomized multicenter trial. *Circulation*. 1996;94(9):2083-9.
 60. Aguejof O, Belougne-Malfati E, Doutremepuich F, Belon P, Doutremepuich C. Thromboembolic complications several days after a single-dose administration of aspirin. *Thromb Res*. 1998;89(3):123-7.
 61. Main C, Palmer S, Griffin S, et al. Clopidogrel used in combination with aspirin compared with aspirin alone in the treatment of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2004;8(40):1-156.
 62. Cundiff DK. Clinical evidence for rebound hypercoagulability after discontinuing oral anticoagulants for venous thromboembolism. *Medscape J Med*. 2008;10(11):258.
 63. Lordkipanidzé M, Diodati JG, Pharand C. Possibility of a rebound phenomenon following antiplatelet therapy withdrawal: a look at the clinical and pharmacological evidence. *Pharmacol Ther*. 2009;123(2):178-86.
 64. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:456-9.
 65. Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, Bogousslavsky J. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol*. 2005;62(8) 1217-20.
 66. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2667-74.
 67. Rodríguez LA, Cea-Soriano L, Martín-Merino E, Johansson S. Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care. *BMJ*. 2011;343:d4094.
 68. García Rodríguez LA, Cea Soriano L, Hill C, Johansson S. Increased risk of stroke after discontinuation of acetylsalicylic acid: a UK primary care study. *Neurology*. 2011;76(8):740-6.
 69. Gerstein NS, Schulman PM, Gerstein WH, Petersen TR, Tawil I. Should more patients continue aspirin therapy perioperatively?: clinical impact of aspirin withdrawal syndrome. *Ann Surg*. 2012;255(5):811-9.
 70. Patel PA, Fleisher LA. Aspirin, clopidogrel, and the surgeon. *Adv Surg*. 2014;48:211- 22.
 71. Tang RS, Chan FK. Prevention of gastrointestinal events in patients on antithrombotic therapy in the peri-endoscopy period: review of new evidence and recommendations from recent guidelines. *Dig Endosc*. 2015;27(5):562-71.
 72. Ford I. Coming safely to a stop: a review of platelet activity after cessation of antiplatelet drugs. *Ther Adv Fármaco Saf*. 2015;6(4):141-50.
 73. Ong W, Shen T, Tan WB, Lomanto D. Is preoperative withdrawal of aspirin necessary in patients undergoing elective inguinal hernia repair? *Surg Endosc*. 2016;30(12):5542-9.
 74. Sibon I, Orgogozo JM. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. *Neurology*. 2004;62(7):1187-9.
 75. Kim YD, Lee JH, Jung YH, et al. Effect of warfarin withdrawal on thrombolytic treatment in patients with ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2011; 18(9): 1165-70.
 76. Sambu N, Warner T, Curzen N. Clopidogrel withdrawal: is there a "rebound" phenomenon? *Thromb Haemost*. 2011; 105(2): 211-20.
 77. Diehl O, Halscheid C, Olivier C, Helbing T, Bode C, Moser M. Discontinuation of long term clopidogrel therapy induces platelet rebound hyperaggregability between 2 and 6 weeks post cessation. *Clin Res Cardiol*. 2011;100():765-71.
 78. Alcock RF, Reddel CJ, Pennings GJ, Hillis GS, Curnow JL, Brieger DB. The rebound phenomenon after aspirin cessation: the biochemical evidence. *Int J Cardiol*. 2014;174(2):376-8.
 79. Gionis MN, Ioannou CV, Kontopodis N, Balalis K, Elalamy I, Gerotziapas GT. Heparin resistance and coagulation activation rebound effect after anticoagulant withdrawal: beneficiary effect of adjuvant antiplatelet therapy. *Int Angiol*. 2016;35(2):170-7.
 80. Fischer LM, Schlienger RG, Matter CM, Jick H, Meier CR. Discontinuation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs is associated with an increased risk of acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2004;164:2472-6.
 81. Goldenberg NA, Jacobson L, Manco-Johnson MJ. Brief communication: duration of platelet dysfunction after a 7-day course of ibuprofen. *Ann Intern Med*. 2005;142(7):506-9.
 82. Barthélémy O, Limbourg T, Collet JP, et al. Impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on cardiovascular outcomes in patients with stable atherothrombosis or multiple risk factors. *Int J Cardiol*. 2013;163(3):266-71.
 83. Griffin MR, Stein CM, Graham DJ, Daugherty JR, Arbogast PG, Ray WA. High frequency of use of rofecoxib at greater than recommended doses: cause for concern. *Pharmacoepidemiol Fármaco Saf*. 2004;13(6):339-43.
 84. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(21):1520-8.
 85. Clark DW, Layton D, Shakir SA. Do some inhibitors of COX-2 increase the risk of thromboembolic events?: Linking pharmacology with pharmacoepidemiology. *Fármaco Saf*. 2004;27(7):427-56.
 86. Graham DJ, Campen D, Hui R, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death

- in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory fármacos: nested case-control study. *Lancet*. 2005;365(9458):475-81.
87. Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ*. 2005;330(7504):1366.
88. Serebruany VL, Malinin AI, Bhatt DL. Paradoxical rebound platelet activation after painkillers cessation: missing risk for vascular events? *Am J Med*. 2006;119(8):707.e11-6.
89. Hernandez MR, Tonda R, Pino M, Serradell M, Arderiu G, Escolar G. Evaluation of effects of rofecoxib on platelet function in an in vitro model of thrombosis with circulating human blood. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(4):297-302.
90. Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, Hall K, Arbogast PG, Griffin MR. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet*. 2002;360(9339):10713.
91. Johnsen SP, Larsson H, Tarone RE, et al. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2005;165(9):978-84.
92. Levesque LE, Brophy JM, Zhang B. The risk for myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors: a population study of elderly adults. *Ann Intern Med*. 2005;142(7):481-9.
93. Levesque LE, Brophy JM, Zhang B. Time variations in the risk of myocardial infarction among elderly users of COX-2 inhibitors. *CMAJ*. 2006;174(11):1563-9.
94. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006;296(13):1633-44.
95. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J*. 2006;27(14):1657-63.
96. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006;332(7553):1302-8.
97. Layton D, Souverein PC, Heerdink ER, Shakir SA, Egberts AC. Evaluation of risk profiles for gastrointestinal and cardiovascular adverse effects in nonselective NSAID and COX-2 inhibitor users: a cohort study using pharmacy dispensing data in The Netherlands. *Drug Saf*. 2008;31(2):143-58.
98. Roumie CL, Choma NN, Kaltenbach L, Mitchel EF Jr, Arbogast PG, Griffin MR. Non-aspirin NSAIDs, cyclooxygenase-2 inhibitors and risk for cardiovascular events-stroke, acute myocardial infarction, and death from coronary heart disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(11):1053-63.
99. Amer M, Bead VR, Bathon J, Blumenthal RS, Edwards DN. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular disease: a cautionary tale. *Cardiol Rev*. 2010;18(4):204-12.
100. Fosbøl EL, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals. *Expert Opin Drug Saf*. 2010;9(6):893-903.
101. Lordkipanidzé M, Harrison P. Beware of being caught on the rebound. *J Thromb Haemost*. 2011;9(1):21-3.
102. Michèle B, Nandini D, Benjamin R, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: Bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2017;357:j1909.
103. Vathenen AS, Knox AJ, Higgins BG, Britton JR, Tattersfield AE. Rebound increase in bronchial responsiveness after treatment with inhaled terbutaline. *Lancet*. 1988;1(8585):554-8.
104. Svedmyr N. The current place of beta 2-agonists in the management of asthma. *Lung*. 1990;168 Suppl:105-10.
105. Beach R, Young CL, Harkawat R, et al. Effect on airway responsiveness of six weeks treatment with salmeterol. *Pulm Pharmacol*. 1993;6(2):155-7.
106. Kozlik-Feldmann R, von Berg A, Berdel D, Reinhardt D. Long-term effects of formoterol and salbutamol on bronchial hyperreactivity and beta-adrenoceptor density on lymphocytes in children with bronchial asthma. *Eur J Med Res*. 1996;1(10):465-70.
107. Hancox RJ, Cowan JO, Flannery EM, Herbison GP, McLachlan CR, Taylor DR. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment. *Respir Med*. 2000;94(8):767-71.
108. van Schayck CP, Cloosterman SG, Bijl-Hofland ID, van den Hoogen H, Folgering HT, van Weel C. Is the increase in bronchial responsiveness or FEV1 shortly after cessation of beta2-agonists reflecting a real deterioration of the disease in allergic asthmatic patients? A comparison between short-acting and long-acting beta2-agonists. *Respir Med*. 2002;96(3):155-62.
109. U.S. Food and Drug Administration. FDA Public Health Advisory: "Long-Acting Beta Agonist (LABA) Information". Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/Drugsafety/InformationbyDrugClass/ucm199565.htm>.
110. Lurie P, Wolfe SM. Misleading data analyses in salmeterol (SMART) study. *Lancet*. 2005;366(9493):1261-1262; discussion 1262.
111. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*. 2006;129(1):15-26.
112. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med*. 2006;144(12):904-12.
113. Sears MR, Taylor DR, Print CG, et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma.

- Lancet. 1990; 336(8728):1391-6.
114. Lipworth BJ. Risks versus benefits of inhaled beta 2-agonists in the management of asthma. *Drug Saf.* 1992;7(1):54-70.
 115. Suissa S, Blais L, Ernst P. Patterns of increasing beta-agonist use and the risk of fatal or near-fatal asthma. *Eur Respir J.* 1994;7(9):1602-9.
 116. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: respiratory tolerance to regular beta2-agonist use in patients with asthma. *Ann Intern Med.* 2004;140(10):802-13.
 117. Johnson M. The beta-adrenoceptor. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(5 Pt 3):S146-53.
 118. van Schayck CP, Bijl-Hofland ID, Cloosterman SG, Folgering HT, van der Elshout FJ, Van Weel C. Potential masking effect on dyspnoea perception by short- and long-acting beta2-agonists in asthma. *Eur Respir J.* 2002;19(2):240-5.
 119. Hancox RJ. Concluding remarks: can we explain the association of beta-agonists with asthma mortality? A hypothesis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2006;31(2-3):279-88.
 120. Guo JJ, Tsai K, Kelton CM, Bian B, Wigle PR. Risk of serious asthma exacerbations associated with long-acting beta agonists among patients with asthma: a retrospective cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;106(3):214-22.
 121. Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, Harwood M, Beasley R. Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Thorax.* 2010;65(1):39-43.
 122. Cates CJ, Cates MJ. Regular treatment with formoterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD006923.
 123. Williams D. Long-acting b2 agonists for asthma: a clinical paradox. *Consult Pharm.* 2010;25(11):7569.
 124. Beasley R, Perrin K, Weatherall M, Wijesinghe M. Call for withdrawal of LABA single- therapy inhaler in asthma. *Lancet.* 2010;376(9743):750-1.
 125. Mysore S, Ruffin RE. Long-acting β -agonists in asthma management: what is the current status? *Drugs.* 2011;71(16):2091-7.
 126. Lader M. Pharmacotherapy of mood disorders and treatment discontinuation. *Drugs.* 2007;67(12):1657-63.
 127. Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, et al. Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a hypothetical definition. *J Clin Psychiatry.* 1997;58 (Suppl. 7):5-10.
 128. Tamam L, Ozpoyraz N. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a review. *Adv Ther.* 2002;19(1):17-26.
 129. Price J, Waller P, Wood S, MacKay AV. A comparison of the post-marketing safety of four selective serotonin re-uptake inhibitors including the investigation of symptoms occurring on withdrawal. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;42(6):757-63.
 130. Haddad P, Anderson I, Rosenbaum JF. Antidepressant discontinuation syndromes. In: Haddad P, Dursun S, Deakin B, editors. *Adverse syndromes and Psychiatric drugs.* Oxford: Oxford University Press, 2004: 184-205.
 131. Weller I. Report of the Committee on Safety of Medicines Expert Working Group on the safety of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. London: London Stationery Office, 2005.
 132. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomised clinical trial. *Biol Psychiatry.* 1998;44(2):77-87.
 133. Hindmarch I, Kimber S, Cockle S. Abrupt and brief discontinuation of antidepressant treatment: effects on cognitive function and psychomotor performance. *Int Clin Psychopharmacol.* 2000;15(6):305-18.
 134. Judge R, Parry M, Quail D, Jacobson JG. Discontinuation symptoms: comparison of brief interruption in fluoxetine and paroxetine treatment. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002; 17(5):217-25.
 135. Zajecka J, Fawcett J, Amsterdam J, et al. Safety of abrupt discontinuation of fluoxetine: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 1998;18(3):193-7.
 136. Baldwin D, Montgomery SA, Nil R, Lader M. Discontinuation symptoms in depression and anxiety disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007;10(1):73-84.
 137. Coupland NJ, Bell CJ, Potokar JP. Serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *J Clin Psychopharmacol.* 1996;16(5):356-62.
 138. Harvey BH, Retief R, Korff A, Wegener G. Increased hippocampal nitric oxide synthase activity and stress responsiveness after imipramine discontinuation: role of 5HT 2A/C-receptors. *Metab Brain Dis.* 2006;21(2-3):211-20.
 139. Howland RH. Potential adverse effects of discontinuing psychotropic drugs: part 2: antidepressant drugs. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2010;48(7):9-12.
 140. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(3):332-9.
 141. March J, Silva S, Petrycki S, et al. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292(7):807-20.
 142. Yerevanian BI, Koek RJ, Feusner JD, Hwang S, Mintz J. Antidepressants and suicidal behaviour in unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2004;110(6):452-8.
 143. Möller HJ. Is there evidence for negative effects of antidepressants on suicidality in depressive patients? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006;256(8):476-96.
 144. Tint A, Haddad PM, Anderson IM. The effect of rate of antidepressant tapering on the incidence of discontinuation symptoms: a randomised study. *J Psychopharmacol.* 2008;22(3):330-2.
 145. Dudley M, Hadzi-Pavlovic D, Andrews D, Perich T. New-generation antidepressants, suicide and depressed adolescents: how should clinicians respond to changing evidence? *Aust N Z J Psychiatry.*

2008;42(6):456-66.

146. Gury C, Cousin F. Pharmacokinetics of ISRS antidepressants: half-life and clinical applicability. *Encephale*. 1999;25(5):470-6.

147. Sánchez C, Hyttel J. Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding. *Cell Mol Neurobiol*. 1999;19(4):467-89.

148. Hiemke C, Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther*. 2000;85(1):11-28.

149. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2007;297(15):1683-96.

150. Stone M, Laughren T, Jones ML, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ*. 2009;339:b2880.

151. Baldessarini RJ, Tondo L, Ghiana C, Lepri B. Illness risk following rapid versus gradual discontinuation of antidepressants. *Am J Psychiatry*. 2010;167:934-41.

152. Carpenter DJ, Fong R, Kraus JE, Davies JT, Moore C, Thase ME. Meta-analysis of efficacy and treatment-emergent suicidality in adults by psychiatric indication and age subgroup following initiation of paroxetine therapy: a complete set of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(11):1503-14.

153. Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR, Simmons MB, Merry SN. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD004851.

154. Read J, Cartwright C, Gibson K. Adverse emotional and interpersonal effects reported by 1829 New Zealanders while taking antidepressants. *Psychiatry Res*. 2014;216(1):67-73.

155. Keks N, Hope J, Keogh S. Switching and stopping antidepressants. *Aust Prescr*. 2016;39(3):76-83.

156. Zhou Q, Liao JK. Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. *Curr Pharm Des*. 2009;15(5):467-78.

157. Ludman A, Venugopal V, Yellon DM, Hausenloy DJ. Statins and cardioprotection - more than just lipid lowering? *Pharmacol Ther*. 2009;122(1):30-43.

158. Bełtowski J, Wójcicka G, Jamroz-Wiśniewska A. Adverse effects of statins - mechanisms and consequences. *Curr Drug Saf*. 2009;4(3): 209-28.

159. Endres M, Laufs U. Discontinuation of statin treatment in stroke patients. *Stroke*. 2006;37(10):2640-3.

160. Biccari BM. A peri-operative statin update for non-cardiac surgery. Part I: The effects of statin therapy on atherosclerotic disease and lessons learnt from statin therapy in medical (non-surgical) patients. *Anaesthesia*. 2008;63(1):52-64.

161. Williams TM, Harken AH. Statins for surgical patients. *Ann Surg*. 2008;247(1):30-7.

162. Fuentes B, Martínez-Sánchez P, Díez-Tejedor E. Lipid-lowering drugs in ischemic stroke prevention and their influence on acute stroke outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27 Suppl 1:126-33.

163. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Böhm M, White HD. Withdrawal of statins in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;107(3):e27.

164. Spencer FA, Fonarow GC, Frederick PD, et al. Early withdrawal of statin therapy in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: national registry of myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2004;164(19):2162-8.

165. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, et al. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol*. 2005;96(5):611-6.

166. Schouten O, Hoeks SE, Welten GM, et al. Effect of statin withdrawal on frequency of cardiac events after vascular surgery. *Am J Cardiol*. 2007;100(2):316-20.

167. Cubeddu LX, Seamon MJ. Statin withdrawal: clinical implications and molecular mechanisms. *Pharmacotherapy*. 2006;26(9):1288-96.

168. Risselada R, Straatman H, van Kooten F, et al. Withdrawal of statins and risk of subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2009;40(8):2887-92.

169. Blanco M, Nombela F, Castellanos M, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology*. 2007;69(9):904-10.

170. Lesaffre E, Kocmanová D, Lemos PA, Disco CM, Serruys PW. A retrospective analysis of the effect of noncompliance on time to first major adverse cardiac event in LIPS. *Clin Ther*. 2003;25(9):2431-47.

171. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 2007;38(10):2652-7.

172. Dowlatshahi D, Demchuk AM, Fang J, Kapral MK, Sharma M, Smith EE; Registry of the Canadian Stroke Network. Association of statins and statin discontinuation with poor outcome and survival after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2012;43(6):1518-23.

173. Flint AC, Kamel H, Navi BB, et al. Statin use during ischemic stroke hospitalization is strongly associated with improved poststroke survival. *Stroke*. 2012;43(1):147-54.

174. Daskalopoulou SS. When statin therapy stops: implications for the patient. *Curr Opin Cardiol*. 2009;24(5):454-60.

175. Pineda A, Cubeddu LX. Statin rebound or withdrawal syndrome: does it exist? *Curr Atheroscler Rep*. 2011;13(1):23-30.

176. Westover MB, Bianchi MT, Eckman MH, Greenberg SM. Statin use following intracerebral hemorrhage: a decision analysis. *Arch Neurol*. 2011;68(5):573-9.

177. Fallouh N, Chopra V. Statin withdrawal after major noncardiac surgery: Risks, consequences, and preventative strategies. *J Hosp Med*. 2012;7(7):573-9.

178. Tong LS, Hu HT, Zhang S, Yan SQ, Lou M. Statin withdrawal beyond acute phase affected

- outcome of thrombolytic stroke patients: an observational retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(17):e779.
179. Kim MC, Cho JY, Jeong HC, et al. Impact of postdischarge statin withdrawal on long-term outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2015;115(1):1-7.
180. FDA 2000. Ome-Mg Briefing Document 20-Oct-00. Rebound of gastric acid secretion. Disponible en: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3650b1a_11.pdf.
181. Waldum HL, Qvigstad G, Fossmark R, Kleveland PM, Sandvik AK. Rebound acid hypersecretion from a physiological, pathophysiological and clinical viewpoint. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(4):389-94.
182. Decktor DL, Robinson M, Maton PN, Lanza FL, Gottlieb S. Effects of aluminum/magnesium hydroxide and calcium carbonate on esophageal and gastric pH in subjects with heartburn. *Am J Ther*. 1995;2(8):546-52.
183. Monés J, Carrio I, Sainz S, et al. Gastric emptying of two radiolabelled antacids with simultaneous monitoring of gastric pH. *Eur J Nucl Med*. 1995;22(10):1123-8.
184. el-Omar E, Banerjee S, Wirz A, Penman I, Ardill JE, McColl KE. Marked rebound acid hypersecretion after treatment with ranitidine. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(2):355-9.
185. Mohammed R, Holden RJ, Hearn JB, McKibben BM, Buchanan KD, Crean GP. Effects of eight weeks' continuous treatment with oral ranitidine and cimetidine on gastric acid secretion, pepsin secretion, and fasting serum gastrin. *Gut*. 1983;24(1):61-6.
186. Frislid K, Aadland E, Berstad A. Augmented postprandial gastric acid secretion due to exposure to ranitidine in healthy subjects. *Scand J Gastroenterol*. 1986;21(1):119-22.
187. Fullarton GM, McLaughlan G, Macdonald A, Crean GP, McColl KE. Rebound nocturnal hypersecretion after four weeks treatment with an H2 receptor antagonist. *Gut*. 1989;30(4):449-54.
188. Fullarton GM, Macdonald AM, McColl KE. Rebound hypersecretion after H2-antagonist withdrawal - a comparative study with nizatidine, ranitidine and famotidine. *Aliment Pharmacol Ther*. 1991;5(4):391-8.
189. Nwokolo CU, Smith JT, Sawyerr AM, Pounder RE. Rebound intragastric hyperacidity after abrupt withdrawal of histamine H2 receptor blockade. *Gut*. 1991;32(12):1455-60.
190. Smith AD, Gillen D, Cochran KM, El-Omar E, McColl KE. Dyspepsia on withdrawal of ranitidine in previously asymptomatic volunteers. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(5):1209-13.
191. Solcia E, Rindi G, Silini E, Villani L. Enterochromaffin-like (ECL) cells and their growths: relationships to gastrin, reduced acid secretion and gastritis. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1993;7(1):149-65.
192. Håkanson R, Chen D, Tielemans Y, et al. ECL cells: biology and pathobiology. *Digestion*. 1994;55 Suppl 3:38-45.
193. Driman DK, Wright C, Tougas G, Riddell RH. Omeprazole produces parietal cell hypertrophy and hyperplasia in humans. *Dig Dis Sci*. 1996;41(10):2039-47.
194. Waldum HL, Arnestad JS, Brenna E, Eide I, Syversen U, Sandvik AK. Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut*. 1996;39(5):649-53.
195. Gillen D, Wirz AA, Ardill JE, McColl KE. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. *Gastroenterology*. 1999;116(2):239-47.
196. Gillen D, Wirz AA, McColl KE. *Helicobacter pylori* eradication releases prolonged increased acid secretion following omeprazole treatment. *Gastroenterology*. 2004;126(4):980-8.
197. Fossmark R, Johnsen G, Johannesssen E, Waldum HL. Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(2):149-54.
198. Yang YX, Hennessy S, Propert K, Hwang WT, Sedarat A, Lewis JD. Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2007;133(3):748-54.
199. Robertson DJ, Larsson H, Friis S, Pedersen L, Baron JA, Sørensen HT. Proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: a population-based, case-control study. *Gastroenterology*. 2007;133(3):755-60.
200. Hatlebakk JG, Hyggen A, Madsen PH, et al. Heartburn treatment in primary care: randomised, double blind study for 8 weeks. *BMJ*. 1999;319(7209):550-3.
201. Loffeld RJ, van der Putten AB. Rising incidence of reflux oesophagitis in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy. *Digestion*. 2003;68(2-3):141-4.
202. Wang JS, Varro A, Lightdale CJ, et al. Elevated serum gastrin is associated with a history of advanced neoplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(5):1039-45.
203. McCarthy DM. Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26(6):624-31.
204. Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2009;100(9):1503-7.
205. Hung PD, Schubert ML, Mihás AA. Zollinger-Ellison Syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2003;6(2):163-70.
206. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem? *Am J Gastroenterol*. 2004;99(1):23-32.
207. Hodgson N, Koniari LG, Livingstone AS, Franceschi D. Gastric carcinoids: a temporal increase with proton pump introduction. *Surg Endosc*. 2005;19(12):1610-2.
208. Waldum HL, Gustafsson B, Fossmark R, Qvigstad G. Antiulcer drugs and gastric cancer. *Dig Dis Sci*. 2005;50 Suppl 1:S39-44.
209. Hunfeld NG, Geus WP, Kuipers EJ. Systematic review: Rebound acid hypersecretion after therapy with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(1):39-46.
210. Fossmark R, Waldum H. Rebound acid hypersecretion. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(8):999-1000.

211. Björnsson E, Abrahamsson H, Simrén M, et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(6):945-54.
212. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology.* 2009;137(1):80-7.
213. Niklasson A, Lindström L, Simrén M, Lindberg G, Björnsson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo- controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(7):1531-7.
214. Reimer C, Bytzer P. Discontinuation of long-term proton pump inhibitor therapy in primary care patients: a randomized placebo-controlled trial in patients with symptom relapse. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(10):1182-8.
215. Juul-Hansen P, Rydning A. Clinical and pathophysiological consequences of on- demand treatment with PPI in endoscopy-negative reflux disease. Is rebound hypersecretion of acid a problem? *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(4):398-405.
216. Bashford JN, Norwood J, Chapman SR. Why are patients prescribed proton pump inhibitors? Retrospective analysis of link between morbidity and prescribing in the General Practice Research Database. *BMJ.* 1998;317(7156):452-6.
217. Nardino RJ, Vender RJ, Herbert PN. Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(11):3118-22.
218. Pillans PI, Kubler PA, Radford JM, Overland V. Concordance between use of proton pump inhibitors and prescribing guidelines. *Med J Aust.* 2000;172(1):16-8.
219. Raghunath AS, O'Morain C, McLoughlin RC. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22 Suppl 1:55-63.
220. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ.* 2008;336(7634):2-3.
221. Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky De Muckadell OB. Use of anti-secretory medication: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(5):577-83.
222. Danish Medicines Agency. Medicinal product statistics in Denmark 2007. Copenhagen: Danish Medicines Agency. 2008.
223. Reimer C, Bytzer P. Clinical trial: long-term use of proton pump inhibitors in primary care patients - a cross sectional analysis of 901 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(7):725-32.
224. Hollingworth S, Duncan EL, Martin JH. Marked increase in proton pump inhibitors use in Australia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(10):1019-24.
225. Ramser KL, Sprabery LR, Hamann GL, George CM, Will A. Results of an intervention in an academic Internal Medicine Clinic to continue, step-down, or discontinue proton pump inhibitor therapy related to a Tennessee Medicaid formulary change. *J Manag Care Pharm.* 2009;15(4):344-50.
226. Talley NJ, Vakil N; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(10):2324-37.
227. Barton PM, Moayyedi P, Talley NJ, Vakil NB, Delaney BC. A second-order simulation model of the cost-effectiveness of managing dyspepsia in the United States. *Med Decis Making.* 2008;28(1):44-55.
228. Naunton M, Peterson GM, Bleasel MD. Overuse of proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther.* 2000;25(5):333-40.
229. Marie I, Moutot A, Tharrasse A, et al. [Validity of proton pump inhibitors' prescriptions in a department of internal medicine]. *Rev Med Interne.* 2007;28(2):86-93.
230. Ntaios G, Chatzinikolaou A, Kaiafa G, Savopoulos C, Hatzitolios A, Karamitsos D. Evaluation of use of proton pump inhibitors in Greece. *Eur J Intern Med.* 2009;20(2):171-3.
231. Adamopoulos AB, Sakizlis GN, Nasothimiou EG, et al. Do proton pump inhibitors attenuate the effect of aspirin on platelet aggregation? A randomized crossover study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009;54(2):163-8.
232. Van Soest EM, Siersema PD, Dieleman JP, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Persistence and adherence to proton pump inhibitors in daily clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(2):377-85.
233. Książczyńska D, Szeląg A, Paradowski L. Overuse of proton pump inhibitors. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(4):289-98.
234. McColl KE, Gillen D. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat. *Gastroenterology.* 2009;137(1):20-2.
235. Niv Y. Gradual cessation of proton pump inhibitor (PPI) treatment may prevent rebound acid secretion, measured by the alkaline tide method, in dyspepsia and reflux patients. *Med Hypotheses.* 2011;77(3):451-2.
236. Waldum HL, Hauso Ø, Fossmark R. The regulation of gastric acid secretion - clinical perspectives. *Acta Physiol (Oxf).* 2014;210(2):239-56.
237. Boyce M, van den Berg F, Mitchell T, Darwin K, Warrington S. Randomised trial of the effect of a gastrin/CCK2 receptor antagonist on esomeprazole-induced hypergastrinaemia: evidence against rebound hyperacidity. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(2):129-39.
238. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis - where do we go from here? *N Engl J Med.* 2012; 366(22):2048-51.
239. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int.* 2008;19(6):733-59.
240. Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. American Society for Bone and Mineral Research. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2010;25(11):2267-94.

241. Schneider JP. Bisphosphonates and low-impact femoral fractures: current evidence on alendronate-fracture risk. *Geriatrics*. 2009;64(1):18-23.
242. Agarwal S, Agarwal S, Gupta P, Agarwal PK, Agarwal G, Bansal A. Risk of atypical femoral fracture with long-term use of alendronate (bisphosphonates): a systemic review of literature. *Acta Orthop Belg*. 2010;76(5):567-71.
243. Nieves JW, Cosman F. Atypical subtrochanteric and femoral shaft fractures and possible association with bisphosphonates. *Curr Osteoporos Rep*. 2010;8(1):34-9.
244. Giusti A, Hamdy NA, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: a systematic review of case/case series studies. *Bone*. 2010;47(2):169-80.
245. Boonen S, Ferrari S, Miller PD, et al. Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives: Effects of discontinuation or long-term continuation on bone turnover and fracture risk—a perspective. *J Bone Miner Res*. 2012;27(5):963-74.
246. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register based national cohort study. *J Bone Miner Res*. 2009;24(6):1095-102.
247. Black DM, Kelly MP, Genant HK, et al. Fracture Intervention Trial Steering Committee; HORIZON Pivotal Fracture Trial Steering Committee. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med*. 2010;362(19):1761-71.
248. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA*. 2011;305(8):783-9.
249. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Cumulative alendronate dose and the long-term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5258-65.
250. Schilcher J, Michaelsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med*. 2011;364(18):1728-37.
251. Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJ, Chavassieux PM, Boivin G, Papapoulos SE. Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate: clues to the mechanism of increased bone fragility. *J Bone Miner Res*. 2009;24(10):1736-40.
252. Zoehrer R, Roschger P, Paschalis EP, et al. Effects of 3- and 5-year treatment with risedronate on bone mineralization density distribution in triple biopsies of the iliac crest in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2006;21(7):1106-12.
253. Boivin G, Bala Y, Chapurlat RD, Delmas PD. Long-term treatment with oral bisphosphonates in postmenopausal women: effects on the degree of mineralization and microhardness of bone. *J Bone Miner Res*. 2008;23(Suppl 1):S10.
254. Roschger P, Lombardi A, Misof BM, et al. Mineralization density distribution of postmenopausal osteoporotic bone is restored to normal after long-term alendronate treatment: qBEI and sSAXS data from the Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (FLEX). *J Bone Miner Res*. 2010;25(1):48-55.
255. Kitano M, Ogata A, Sekiguchi M, Hamano T, Sano H. Biphasic anti-osteoclastic action of intravenous alendronate therapy in multiple myeloma bone disease. *J Bone Miner Metab*. 2005;23(1):48-52.
256. Nieves JW, Bilezikian JP, Lane JM, et al. Fragility fractures of the hip and femur: incidence and patient characteristics. *Osteoporos Int*. 2010;21(3):399-408.
257. Wang Z, Bhattacharyya T. Trends in incidence of subtrochanteric fragility fractures and bisphosphonate use among the US elderly, 1996-2007. *J Bone Miner Res*. 2011;26(3):553-60.
258. Ekstrom W, Nemeth G, Samnegard E, Dalen N, Tidermark J. Quality of life after a subtrochanteric fracture: a prospective cohort study on 87 elderly patients. *Injury*. 2009;40(4):371-6.
259. Papapoulos S, Bone H, Brandi ML, et al. Four years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first year extension of the FREEDOM trial. *J Bone Miner Res*. 2010;25(Suppl 1):S1-81.
260. Miller PD, Wagman RB, Peacock M, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: six-year results of a phase 2 clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):394-402.
261. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):972-80.
262. Eisman JA, Bone HG, Hosking DJ, et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: three-year continued therapy and resolution of effect. *J Bone Miner Res*. 2011;26(2):242-51.
263. Koh A, Gueraldo E, Giannoudis PV. Atypical femoral fractures related to bisphosphonate treatment: issues and controversies related to their surgical management. *Bone Joint J*. 2017;99-B(3):295-302.
264. Kharwadkar N, Mayne B, Lawrence JE, Khanduja V. Bisphosphonates and atypical subtrochanteric fractures of the femur. *Bone Joint Res*. 2017;6(3):144-53.
265. Phillips HK, Harrison SJ, Akrawi H, Sidhom SA. Retrospective review of patients with atypical bisphosphonate related proximal femoral fractures. *Injury*. 2017;48(6):1159-64.
266. Schweser KM, Crist BD. Osteoporosis: a discussion on the past 5 years. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2017;10(2):265-74.
267. Vellinga MM, Castelijns JA, Barkhof F, Barkhof F, Uitdehaag BM, Polman CH. Postwithdrawal rebound increase in T2 lesional activity in natalizumab-treated MS patients. *Neurology*. 2008;70(13 Pt 2):1150-1.
268. Perumal J, Hreha S, Bao F, et al. Post-natalizumab associated rebound or CNS immune reconstitution syndrome: clinical and MRI findings. *Mult Scler*. 2009;15(Suppl 2):S119.

269. Killestein J, Vennegoor A, Stribis EM, et al. Natalizumab drug holiday in multiple sclerosis: poorly tolerated. *Ann Neurol*. 2010;68(3):392-5.
270. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):438-46.
271. West TW, Cree BA. Natalizumab dosage suspension: are we helping or hurting? *Ann Neurol*. 2010;68(3):395-9.
272. Miravalle A, Jensen R, Kinkel RP. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy. *Arch Neurol*. 2011;68(2):186-91.
273. Kerbrat A, Le Page E, Leray E, et al. Natalizumab and fármaco holiday in clinical practice: an observational study in very active relapsing remitting multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci*. 2011;308(1-2):98-102.
274. Borriello G, Prosperini L, Mancinelli C, Gianni C, Fubelli F, Pozzilli C. Pulse monthly steroids during an elective interruption of natalizumab: a post-marketing study. *Eur J Neurol*. 2012;19(5):783-7.
275. Baumgartner A, Stich O, Rauer S. Clinical and radiological disease reactivation after cessation of long-term therapy with natalizumab. *Int J Neurosci*. 2012;122(1):35-9.
276. Tridente G. Systemic adverse events with biomedicines. *Int Trends Immun*. 2014;2(3):93-110.
277. Kleinschmidt-DeMasters BK, Miravalle A, Schowinsky J, Corboy J, Vollmer T. Update on PML and PML-IRIS occurring in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012;71(7):604-17.
278. Metz I, Radue EW, Oterino A, et al. Pathology of immune reconstitution inflammatory syndrome in multiple sclerosis with natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol*. 2012;123(2):235-45.
279. Havla JB, Pellkofer HL, Meinl I, Gerdes LA, Hohlfeld R, Kümpfel T. Rebound of disease activity after withdrawal of fingolimod (FTY720) treatment. *Arch Neurol*. 2012;69(2):262-4.
280. Seror R, Richez C, Sordet C, et al. Pattern of demyelination occurring during anti- TNF- α therapy: a French national survey. *Rheumatology*. 2013;52(5):868-74.
281. Vidal-Jordana A, Tintoré M, Tur C, et al. Significant clinical worsening after natalizumab withdrawal: Predictive factors. *Mult Scler*. 2015;21(6):780-5.
282. Berger B, Baumgartner A, Rauer S, et al. Severe disease reactivation in four patients with relapsing-remitting multiple sclerosis after fingolimod cessation. *J Neuroimmunol*. 2015;282:118-22.
283. Laroche C, Metz I, Lécuyer MA, et al. Immunological and pathological characterization of fatal rebound MS activity following natalizumab withdrawal. *Mult Scler*. 2017;23(1):72-81.
284. Iaffaldano P, Viterbo RG, Trojano M. Natalizumab discontinuation is associated with a rebound of cognitive impairment in multiple sclerosis patients. *J Neurol*. 2016;263(8):1620-5.
285. Gündüz T, Kürtüncü M, Eraksoy M. Severe rebound after withdrawal of fingolimod treatment in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;11:1-3.
286. González-Suarez I, Rodríguez de Antonio L, Orviz A, et al. Catastrophic outcome of patients with a rebound after natalizumab treatment discontinuation. *Brain Behav*. 2017;7(4):e00671.
287. Gordon KB, Feldman SR, Koo JY, Menter A, Rolstad T, Krueger G. Definitions of measures of effect duration for psoriasis treatments. *Arch Dermatol*. 2005;141(1): 82-4.
288. Schön MP. Efalizumab in the treatment of psoriasis: mode of action, clinical indications, efficacy, and safety. *Clin Dermatol*. 2008;26(5):509-14.
289. Bremmer M, Deng A, Gaspari AA. A mechanism-based classification of dermatologic reactions to biologic agents used in the treatment of cutaneous disease: Part 2. Dermatitis. 2009;20(5):243-56.
290. Kamaria M, Liao W, Koo JY. How long does the benefit of biologics last? An update on time to relapse and potential for rebound of biologic agents for psoriasis. *Psoriasis Forum*. 2010;16(2):36-42.
291. Genentech, Inc. Biologic License Application. Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee Meeting: Raptiva (Efalizumab). Sep 9. 2003. Disponible en: https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3983B1_01_Genentech-Raptiva.pdf.
292. Pariser DM, Gordon KB, Papp KA, et al. Clinical efficacy of efalizumab in patients with chronic plaque psoriasis: results from three randomized placebo-controlled phase III trials. Part 1. *J Cutan Med Surg*. 2005;9:303-12.
293. Dubertret L, Sterry W, Bos JD, et al. CLEAR Multinational Study Group. Clinical experience acquired with the efalizumab (Raptiva) (CLEAR) trial in patients with moderate- to-severe plaque psoriasis: results from a phase III international randomized, placebo- controlled trial. *Br J Dermatol*. 2006;155:170-81.
294. Sterry W, Stingl G, Langley RG, et al. CLEAR Multinational Study Group. Clinical Experience Acquired with Raptiva (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from extended treatment in an international, phase III, placebo-controlled trial. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006;4:947-56.
295. Leonardi CL, Papp KA, Gordon KB, et al. Efalizumab Study Group. Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: results from a randomized phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:425-33.
296. Gottlieb AB, Hamilton T, Caro I, Kwon P, Compton PG, Leonardi CL. Efalizumab Study Group. Long-term continuous efalizumab therapy in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: updated results from an ongoing trial. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(4 suppl 1):S154-63.
297. Carey W, Glazer S, Gottlieb AB, et al. Relapse, rebound, and psoriasis adverse events: an advisory group report. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(4 Suppl 1):S171-81.
298. Sánchez-Regaña M, Dilmé E, Puig L, et al. [Adverse reactions during biological therapy for psoriasis: results of a survey of the Spanish Psoriasis Group]. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(2):156-63.

299. Selenko-Gebauer N, Karlsruher F, Stingl G. Efalizumab in routine use: a clinical experience. *Br J Dermatol.* 2007;156(Suppl 2):1-6.
300. Menter A, Hamilton TK, Toth DP, et al. Transitioning patients from efalizumab to alternative psoriasis therapies: findings from an open-label, multicenter, phase IIIb study. *Int J Dermatol.* 2007;46:637-48.
301. Tsai TF, Liu MT, Liao YH, Licu D. Clinical effectiveness and safety experience with efalizumab in the treatment of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in Taiwan: results of an open-label, single-arm pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:345-52.
302. Puig L, Roé E, García-Navarro X, Corella F, Alomar A. Efalizumab treatment of psoriasis vulgaris: a cohort study in outpatient clinical practice. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(4):469-75.
303. Lotti T, Chimenti S, Katsambas A, et al. Efficacy and safety of efalizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis resistant to previous anti-psoriatic treatment: results of a multicentre, open-label, Phase IIIb/IV trial. *Arch Drug Info.* 2010;3:9-18.
304. Morell L, Carrascosa JM, Ferrándiz C, et al. Grupo Español de Psoriasis. [Clinical characteristics and disease course in patients treated with efalizumab following suspension of marketing authorization by the European medicines agency: a multicenter observational study]. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102(5):354-64.
305. Maskatia ZK, Koo J. Rebound of psoriasis after efalizumab discontinuation, despite being on high-dose. *J Drugs Dermatol.* 2007;6(9):941-4.
306. Antoniou C, Dessinioti C, Vergou T, et al. Sequential treatment with biologics: switching from efalizumab to etanercept in 35 patients with high-need psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(12):1413-20.
307. Talamonti M, Teoli M, Botti E, Spallone G, Chimenti S, Costanzo A. Patients with moderate to severe plaque psoriasis: one year after the European Medicines Agency recommendation of efalizumab suspension. *Dermatology.* 2011;222(3):250-5.
308. Baniandrés O, Pulido A, Silvente C, Suárez R, Lázaro P. [Clinical outcomes in patients with psoriasis following discontinuation of efalizumab due to suspension of marketing authorization]. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101(5): 421-7.
309. Pugashetti R, Koo J. Efalizumab discontinuation: a practical strategy. *J Dermatolog Treat.* 2009;20(3):132-6.
310. Kothary N, Diak IL, Brinker A, Bezabeh S, Avigan M, Dal Pan G. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with efalizumab use in psoriasis patients. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(3):546-51.
311. Tan IL, McArthur JC, Clifford DB, Major EO, Nath A. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML. *Neurology.* 2011;77(11): 1061-7.
312. Talamonti M, Spallone G, Di Stefani A, Costanzo A, Chimenti S. Efalizumab. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10(2):239-51.
313. Cafardi JA, Cantrell W, Wang W, Elmets CA, Elewski BE. The safety and efficacy of high-dose alefacept compared with a loading dose of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *Skinmed.* 2008;7:67-72.
314. Brezinski EA, Armstrong AW. Off-label biologic regimens in psoriasis: a systematic review of efficacy and safety of dose escalation, reduction, and interrupted biologic therapy. *PLoS One.* 2012;7(4):e33486.
315. Zaragoza V, Pérez A, Sánchez JL, Oliver V, Martínez L, Alegre V. [Long-term safety and efficacy of etanercept in the treatment of psoriasis]. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101(1):47-53.
316. Puig Sanz L, Sáez E, Lozano MJ, et al. [Reactions to infliximab infusions in dermatologic patients: consensus statement and treatment protocol. Working Group of the Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología]. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100(2):103-12.
317. Lecluse LLA, Piskin G, Mekkes JR, Bos JD, de Rie MA. Review and expert opinion on prevention and treatment of infliximab-related infusion reactions. *Br J Dermatol.* 2008;159:527-36.
318. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF- blockade therapy: A review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat.* 2009;20:100-8.
319. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40:233-40.
320. Denadai R, Teixeira FV, Steinwurz F, Romiti R, Saad-Hossne R. Induction or exacerbation of psoriatic lesions during anti-TNF α therapy for inflammatory bowel disease: a systematic literatura review based on 222 cases. *J Crohns Colitis.* 2013;7(7):517-24.
321. Navarro R, Daudén E. Clinical management of paradoxical psoriasiform reactions during TNF α therapy. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(8):752-61.
322. Wendling D, Prati C. Paradoxical effects of anti-TNF α agents in inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(1):159-69.
323. Rehman K, Naranmandura H. Double-edged effects of arsenic compounds: anticancer and carcinogenic effects. *Curr Drug Metab.* 2013;14(10):1029-41.
324. Khairul I, Wang QQ, Jiang YH, Wang C, Naranmandura H. Metabolism, toxicity and anticancer activities of arsenic compounds. *Oncotarget.* 2017;8(14):23905-26.
325. Anam A, Scarlet Xiaoyan W, Lucy G, Celia B, Xuesong W. Recent advances in arsenic trioxide encapsulated nanoparticles as drug delivery agents to solid cancers. *J Biomed Res.* 2017;31(3):177-188.
326. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2009;113(9):1875-91.
327. Chen L, Wang J, Hu X, Xu X. Meta-analysis of all-trans retinoic acid-linked arsenic trioxide treatment for acute promyelocytic leukemia. *Hematology.* 2014;19(4):202-7.
328. McCulloch D, Brown C, Iland H. Retinoic acid and arsenic trioxide in the treatment of acute promye-

- locytic leukemia: current perspectives. *Onco Targets Ther.* 2017;10:1585- 601.
329. Kayser S, Krzykalla J, Elliott MA, et al. Characteristics and outcome of patients with therapy-related acute promyelocytic leukemia front-line treated with or without arsenic trioxide. *Leukemia.* 2017 Apr 18. doi: 10.1038/leu.2017.92. [Publicación electrónica previa a impresión]
330. Suzuli T, Ishibashi K, Yumoto A, Nishio K, Ogasawara Y. Utilization of arsenic trioxide as a treatment of cisplatin-resistant non-small cell lung cancer PC-0/CDDP and PC-14/CDDP cells. *Oncol Lett.* 2015;10(2):805-9.
331. Owonikoko TK, Zhang G, Kim HS, et al. Patient-derived xenografts faithfully replicated clinical outcome in a phase II co-clinical trial of arsenic trioxide in relapsed small cell lung cancer. *J Transl Med.* 2016;14(1):111.
332. Wang L, Wang R, Fan L, et al. Arsenic trioxide is an immune adjuvant in liver cancer treatment. *Mol Immunol.* 2017;81:118-26.
333. Lv XH, Wang CH, Xie Y. Arsenic trioxide combined with transarterial chemoembolization for primary liver cancer: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(9):1540-7.
334. The United States Pharmacopeial Convention. *The United States Pharmacopeia Dispensing Information.* 24^a ed. Easton: Mack Printing Co; 2004.
335. Kent JT. *Lectures on homoeopathic materia medica.* New Delhi: B. Jain Publishers; 2011.
336. Kent JT. *Repertory of the homoeopathic materia medica.* New Delhi: B. Jain Publishers; 2008.

La solidez de la investigación homeopática fundamental

Leoni Villano Bonamin*

*Médico veterinario, PhD; Universidade Paulista (UNIP), São Paulo, Brasil. Correo: leonibonamin@unip.br

Resumen

La investigación fundamental en homeopatía ha avanzado considerablemente en los últimos 20 años: desde estudios exploratorios con animales y plantas hasta la caracterización de los efectos sistémicos de los medicamentos homeopáticos y estudios *in vitro* con sistemas celulares aislados para evaluar los cambios en los mecanismos de adaptación celular y señalización intracelular frente a tratamientos homeopáticos variables. El número de artículos publicados a lo largo del tiempo ha permitido realizar varias revisiones sistemáticas. Recientemente, la demostración de que los medicamentos homeopáticos podrían modificar las funciones celulares a través de mecanismos epigenéticos (metilación y desmetilación de ADN) preparó el camino para un campo de investigación completamente nuevo. En paralelo, el descubrimiento de las nanopartículas y propiedades físicas específicas de las diluciones homeopáticas ha arrojado luz hacia un campo antes poco conocido, dado que se consideraba que las diluciones homeopáticas no consistían más que de agua. Así las cosas, los retos para el futuro conciernen a la demostración, o no, de la interrelación entre ambos fenómenos.

PALABRAS CLAVE:

Investigación fundamental; Homeopatía; Modelos experimentales; Nanopartículas; Epigenética.

Abstract

Fundamental research in homeopathy has much advanced in the past 20 years. From exploratory studies with animals and plants to the characterization of the systemic effects of homeopathic medicines and in vitro studies with isolated cell systems to assess changes in the mechanisms of cell adaptation and intracellular signaling facing variable homeopathic treatments. The amount of articles published over time enabled several systematic reviews. Recently, demonstration that homeopathic medicines might modify cell functions through epigenetic mechanisms (DNA methylation and demethylation) paved the road for a fully new field of research. In parallel, the discovery of nanoparticles and specific physical properties of homeopathic dilutions brought light to a previously poorly known field, as it was believed that homeopathic dilutions consist in nothing but water. Thus being, challenges for the future concern the demonstration, or not, of the interrelationship between both phenomena.

KEYWORDS:

Fundamental research; Homeopathy; Experimental models; Nanoparticles; Epigenetics.

Reedición de "Bonamin LV. The soundness of homeopathic fundamental research. Rev Homeopatia (São Paulo). 2017;80(3/4):82-89". Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/hom-12034?lang=en>

La historia comienza con una pregunta que hemos estado escuchando durante décadas: “¿Es la homeopatía sinónimo de placebo?” Esta añeja controversia fue esclarecida en años pasados, como lo muestra la literatura científica incluida en la base de datos PubMed, especialmente en lo concerniente a los meta-análisis de estudios clínicos [1-11]. Además, no sólo los estudios clínicos proporcionan bases científicas para la homeopatía. A lo largo de los últimos diez años, se han realizado avances considerables en la investigación fundamental, la mayoría de cuyos estudios se han realizado en Brasil, Italia e India, en busca de esclarecer los mecanismos de acción de la homeopatía.

Entre las revisiones sistemáticas recientes [12-15], destacan aquellas que evalúan la reproducibilidad de los estudios realizados con diluciones superiores al número de Avogadro, incluyendo muchos modelos distintos de tipo bioquímico, inmunológico, botánico, de biología celular, así como experimentales en animales.

Un análisis de los estudios realizados en 2010 consideró la reproducibilidad (interna, independiente o multicéntrica) de los estudios [14]. Se localizó un total de 107 estudios, de los cuales 53 presentaron efectos comparables (35 internos, 8 multicéntricos y 10 repeticiones independientes); 8 estudios presentaron efectos consistentes, aunque no exactamente los mismos que en sus predecesores; y 17 estudios no reportaron ningún resultado reproducible.

En 2015, se realizó un nuevo análisis de los estudios publicados de 1994 a 2015 [15]. Se localizó un total de 126 experimentos, de los cuales 98 fueron replicados. Entre estos últimos, 69 estudios reportaron efectos comparables, 20 no reportaron efectos y 9 reportaron efectos opuestos. El análisis estadístico llevó a rechazar la hipótesis nula. Alrededor del 82.9% de los estudios presentó reproducibilidad interna, el 75% reproducibilidad multicéntrica y el 48.3% reproducibilidad externa o independiente.

Además, modelos vegetales arrojaron datos relevantes sobre la reproducibilidad de los resultados y sobre los mecanismos patofisiológicos involucrados en la respuesta a los agentes causantes de estrés después del tratamiento con fármacos homeopáticos. Una revisión de 2011 [16] que evaluó estudios realizados de 1920 a 2010, recuperó 34 artículos aptos para el análisis de conformidad con el Registro de Información de Documentos [*Manuscript Information Score*] (MIS, por sus siglas en inglés). Los artículos fueron publicados de 1965 a 2010. Se describió un total de 37 experimentos, de los cuales 22 describieron datos sometidos a tratamiento estadístico. Se encontraron efectos reproducibles para diluciones decimales y centesimales, incluyendo potencias superiores al número de Avogadro. Sólo un estudio con replicación independiente reportó resultados opuestos entre los laboratorios participantes.

Del año 2000 en adelante, se publicó un número considerable de estudios realizados con modelos experimentales *in vivo* e *in vitro*, produciendo suficientes artículos incluidos en la base de datos PubMed para su revisión sistemática a partir de 2010. Una revisión sistemática que nosotros realizamos en 2010 sobre la experimentación en animales [12] mostró que los métodos utilizados hasta entonces fueron lo suficientemente adecuados como para obtener datos confiables. La mayor parte

de tales datos presentaron convergencia con la información en la materia médica homeopática, es decir, la principal herramienta utilizada en la práctica clínica. Los modelos experimentales emplearon medicamentos preparados conforme a los principios de isopatía y similitud (homeopatía). En ambos casos fue posible comprender la complejidad de las acciones sistémicas de los medicamentos, especialmente en lo concerniente a la modulación de la relación portador-parásito y a la recuperación de la estabilidad del cuerpo frente a estímulos agresivos, lo cual también pudo corroborarse a través de modelos matemáticos.

El seguimiento del estudio mencionado anteriormente se publicó en el 2015. Este nuevo estudio

revisó artículos sobre experimentación en animales con homeopatía de 2010 a 2015 [13]. Se localizó un total de 53 estudios, relativos a 12 especies distintas de animales; 29 estudios utilizaron diluciones superiores al número de Avogadro. Sólo 2 estudios reportaron resultados negativos: uno con peces y uno con abejas; ambos utilizaron combinaciones comerciales de medicamentos homeopáticos. Los estudios publicados después de 2010 mostraron un mayor perfeccionamiento técnico, incluyendo asociación con los resultados obtenidos también in vitro, así como tres ó más replicaciones. En la Tabla 1 se describe un resumen de los principales hallazgos de las revisiones.

Parámetros	Artículos publicados en 2010 [12]
Número total de experimentos	10 sobre isopatía 23 sobre similitud
Porcentaje de muestras aleatorizadas	100%
Protocolo ciego	23 sí 10 no
Correlación entre protocolo ciego y resultados positivos / negativos	No (p = 0.6456, prueba de Fisher)
Convergencia de resultados experimentales y materia médica	87% para los estudios sobre similitud

Parámetros	Artículos publicados en 2015 [13]
Número total de artículos	53; 29 con diluciones superiores y 10 con diluciones inferiores al número de Avogadro
Número de especies investigadas	12
Resultados positivos	100% para estudios superiores al número de Avogadro 80% para estudios inferiores al número de Avogadro
Porcentaje de muestras aleatorizadas	82%
Protocolo ciego	43%
Reproducibilidad interna	11%

Tabla 1. Resumen de los principales hallazgos de dos revisiones sistemáticas de modelos animales para la investigación homeopática publicadas de 2010 a 2015 [12,13]

En años anteriores se desarrolló una tendencia evidente a dar prioridad a los estudios *in vitro* o realizados con métodos alternativos, en lugar del uso de animales, siendo estimulados por las principales revistas especializadas de medicina complementaria, incluyendo *Homeopathy* [17]. La necesidad de dar prioridad a la realización de estudios *in vitro* que corroboraran los resultados clínicos, o bien obtenidos en modelos animales, produjo una característica interesante del fenómeno homeopático, ya mencionada en revisiones anteriores [13], aunque no tomada en cuenta hasta ese momento, a saber, la capacidad de traslación. Este aspecto permite que los resultados obtenidos *in vitro*, o bien en modelos de animales y vegetales, generen información con aplicabilidad clínica inmediata.

En 2017 publicamos dos artículos en la revista especializada *Cytokine*, los cuales muestran este aspecto claramente. En el primer artículo [18] reportamos que el co-cultivo *Leishmania amazonensis*-macrófago tratado con *Antimonium crudum* 30cH *in vitro* presentaba una reducción significativa de la actividad lisosomal, demostrada a través del análisis morfológico de las células con microscopía de fluorescencia. También encontramos que el tratamiento de células infectadas redujo significativamente el punto máximo de la liberación de una quimiocina crucial para el reclutamiento monocítico en el sitio de la inflamación, a saber, MCP-1 (ó CCL2), que sólo ocurre en las células infectadas. Sin embargo, no encontramos ninguna indicación de que el tratamiento incrementara la digestión de parásitos. Considerando la naturaleza traslacional del fenómeno homeopático, estos hallazgos significan que, en una situación clínica hipotética, el tratamiento de los pacientes con *Antimonium crudum* 30cH podría producir un mejoramiento de las lesiones inflamatorias, pero no la eliminación de la infección.

Curiosamente, habíamos llegado exactamente a la misma conclusión en un estudio *in vivo* anterior, basado en evaluación histopatológica [19]. Tal resultado nos llevó a ponderar si el uso de *Antimonium crudum* 30cH podría resultar interesante, desde el punto de vista epidemiológico, para potenciar la eficacia parasiticida de los agentes de quimioterapia utilizados tradicionalmente para el tratamiento de la leishmaniasis. La razón es que, al interrumpir la migración monocítica a la lesión primaria, el tratamiento podría detener el ciclo y proliferación parasitarios en el portador definitivo, en este caso el paciente. El resultado podría ser una mayor vulnerabilidad del parásito a los agentes parasiticidas y la reducción de la duración del tratamiento de quimioterapia y, por lo tanto, de su toxicidad. Está de más subrayar que se

requiere de estudios clínicos reproducibles, aleatorizados, doble ciego para validar la hipótesis. Sin embargo, un estudio *in vivo* con un modelo de malaria sugiere que esta idea es plausible [20].

Nuestro segundo estudio [21] muestra que el tratamiento de ratones con cistitis experimental inducida por *E. coli* uropatógena tratada con *Cantharis vesicatoria* 6cH, indujo cambios en la distribución de los distintos subtipos de leucocitos a lo largo de la mucosa del tracto urinario. La mucosa de la vejiga presentó predominancia de las células B, en comparación con todos los demás subtipos de células, mientras que la mucosa pélvica presentó una mayor concentración de macrófagos y linfocitos T. Una alta concentración de linfocitos B en la vejiga implica una mayor producción local de IgA, lo cual facilita el control de la infección en el tracto urinario inferior. Este fenómeno afectaría la propagación de la infección al riñón, es decir, la denominada “infección ascendente”, que generalmente se atribuye a un mal pronóstico. Además, en este caso, los datos experimentales han despertado el interés en la realización de estudios clínicos aleatorizados para corroborar la aplicación clínica de estos hallazgos.

El quid de la cuestión es que en ninguno de esos estudios encontramos un efecto ‘antibiótico’, sino la facilitación del ajuste del portador a los patógenos. Estudios sobre parasitología realizados con animales de laboratorio tratados con medicamentos homeopáticos e isopáticos corroboran esta inferencia [22-27]. Tomados en conjunto con otros estudios recientes de investigación fundamental, estos datos revelan particularidades fenomenológicas del tratamiento homeopático que no son comparables con los fenómenos observados en los estudios farmacológicos clásicos. Por lo tanto, tales particularidades deben tomarse en cuenta en el diseño de los protocolos clínicos. Entre tales particularidades, los más relevantes son la no linealidad, los efectos sistémicos coordinados y la probable regulación epigenética, como lo muestra la serie de estudios realizados por el grupo presidido por Paolo Bellavite, de la Universidad de Verona, Italia [28-34].

El grupo de Bellavite investigó dos medicamentos: *Gelsemium sempervirens* y *Arnica montana*. Los estudios con *Gelsemium* encontraron un efecto de tipo ansiolítico no lineal en ratones [29], es decir, sin una relación directa dilución-efecto. Los cambios observados en el comportamiento fueron compatibles con aquellos descritos en la materia médica homeopática. Dos años más tarde, estos autores publicaron un estudio *in vitro* realizado con células

SH-SY5Y, en donde el tratamiento con *Gelsemium* en diluciones de 2c a 30c moduló varios genes involucrados en las funciones neuronales [31].

Un estudio clínico [32] mostró una efectividad considerable de *Arnica montana* en comparación con placebo, incluyendo mejoramiento del dolor post-traumático, hinchazón y equimosis. En paralelo, estudios *in vitro* con macrófagos humanos THP-1 con polarización M2 a través de la sensibilización con PMA e interleucina (IL)-4, mostraron que el tratamiento con *Arnica* moduló la expresión de distintos genes involucrados en la regulación de la inflamación crónica, tal como CXCL1, CXCL2, IL8 y BMP2, que codifican quimiocinas y citocinas vasoactivas [33]. En otro experimento, las diluciones de 2c a 15c regularon al alza los genes HSPG2, FBN2 y FN1, involucrados en la modulación de la matriz extracelular con participación en la curación de heridas. Los resultados evidenciaron también una regulación a la baja de algunos genes relacionados con el metabolismo aeróbico, lo cual sugiere regulación de la actividad oxidativa y, como consecuencia, probablemente del daño del tejido *in vivo*. Además, *Arnica montana* 2c incrementó la migración celular [34]. Estos hallazgos corroboran aquellos de los estudios *in vivo* anteriores, en donde se demostró que la acción de *Arnica montana* 6c sobre la dinámica vascular en la inflamación aguda dependía de variaciones individuales [35].

Recientemente, el grupo presidido por el Profesor Anisur Khuda-Bukhsh, en India, mostró, en cultivos de distintas líneas de células tumorales, que la actividad regulatoria de varios medicamentos homeopáticos sobre la expresión de los genes se produjo a través de mecanismos epigenéticos, como la metilación/desmetilación, disparando mecanismos pro-apoptóticos y regulación de la actividad de la telomerasa [36,37].

Además del ambiente intracelular, también las propiedades físico-químicas del solvente utilizado para la preparación de medicamentos altamente diluidos son el centro de atención de estudios recien-

tes. A partir de 2010, cuando la presencia de innumerables nanopartículas de naturaleza variable suspendidas en las diluciones homeopáticas altas se reportó por primera vez [38], rápidamente surgió la idea de que el mecanismo de acción de los medicamentos homeopáticos podría relacionarse con la nanofarmacología. Este hallazgo se detectó repetidamente en años posteriores, particularmente en experimentos realizados en India [39-41].

En paralelo, Demangeat, en Francia, identificó nanoburbujas en soluciones sometidas a agitación [42] que podrían actuar también como nanovectores intracelulares.

Recientemente, estudios realizados por Steven Cartwright [43,44] encontraron que las soluciones agitadas se asocian con cambios en la actividad dipolar del agua usada como vehículo. Este hallazgo corrobora la hipótesis de la resonancia eléctrica entre la medicina y el agua intracelular. Posiblemente las nanopartículas también participan en este proceso.

Sin embargo, aún se desconoce cuáles de los factores mencionados anteriormente son verdaderamente determinantes para que ocurra la modulación de las funciones celulares de forma tan depurada. Tampoco se sabe cómo es 'decodificada' la información contenida en los medicamentos por los sistemas vivientes a nivel sistémico y epigenético.

Para resumir, el fenómeno homeopático presenta características peculiares bien definidas en donde no aplica la lógica que subyace a la farmacología clásica (dependencia de la dosis). Así las cosas, una nueva base teórica ha sido sugerida por Bastide y Lagache en las décadas de 1980 y 1990, con base en los conceptos fundamentales de la biosemiótica [45]. La aplicación de los hallazgos experimentales recientes a esta base conceptual representa una posible vía para comprender cómo funciona el principio de similitud en los seres humanos de una forma altamente específica [46]. Con todo, éste es un largo camino que aún debemos recorrer.

REFERENCIAS

1. Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet*. 2005;366(9487):726-32.
2. Pakpoor J. Homeopathy is not an effective treatment for any health condition, report concludes. *BMJ*. 2015 350:h1478.
3. Frass M, Friehs H, Thallinger C, et al. Influence of adjunctive classical homeopathy on global health status and subjective wellbeing in cancer patients - A pragmatic randomized controlled trial. *Complement*

Ther Med. 2016; 25:120-5.

4. Witt CM, Lüdtke R, Baur R, Willich SN. Homeopathic medical practice: long-term results of a cohort study with 3981 patients. *BMC Public Health*. 2005;5:115.
5. Mathie RT, Wassenhoven MV, Jacobs J, et al. Model validity and risk of bias in randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment. *Complement Ther Med*. 2016;25:120-5.
6. Vithoulkas G. Serious mistakes in meta-analysis of homeopathic research. *J Med Life*. 2017;10(1):47-9.
7. Mathie RT, Clausen J. Veterinary homeopathy: systematic review of medical conditions studied by randomised trials controlled by other than placebo. *BMC Vet Res*. 2015;11:236.
8. Mathie RT, Van Wassenhoven M, Jacobs J, et al. Model validity of randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment. *Homeopathy*. 2015;104(3):164-9.
9. Mathie RT, Frye J, Fisher P. Homeopathic Oscillocoquinum® for preventing and treating influenza and influenza-like illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD001957.
10. Mathie RT, Clausen J. Veterinary homeopathy: meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Homeopathy*. 2015;104(1):3-8.
11. Mathie RT, Lloyd SM, Legg LA, et al. Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2014;3:142.
12. Bonamin LV, Endler PC. Animal models for studying homeopathy and high dilutions: conceptual critical review. *Homeopathy*. 2010;99(1):37-50.
13. Bonamin LV, Cardoso TN, de Carvalho AC, Amaral JG. The use of animal models in homeopathic research--a review of 2010-2014 PubMed indexed papers. *Homeopathy*. 2015;104(4):283-91.
14. Endler P, Thieves K, Reich C, et al. Repetitions of fundamental research models for homeopathically prepared dilutions beyond 10(-23): a bibliometric study. *Homeopathy*. 2010;99(1):25-36.
15. Endler PC, Bellavite P, Bonamin L, Jäger T, Mazon S. Replications of fundamental research models in ultra-high dilutions 1994 and 2015--update on a bibliometric study. *Homeopathy*. 2015;104(4):234-45.
16. Jäger T, Scherr C, Shah D, et al. Use of homeopathic preparations in experimental studies with abiotically stressed plants. *Homeopathy*. 2011;100(4):275-87.
17. Chatfield K, Mathie RT, Bonamin LV, Oberbaum M, Fisher P. The publication in Homeopathy of studies involving animal experimentation. *Homeopathy*. 2016;105(3):211-6.
18. Santana FR, Dalboni LC, Nascimento KF, et al. High dilutions of antimony modulate cytokines production and macrophage - Leishmania (L.) amazonensis interaction in vitro. *Cytokine*. 2017;92: 33-47.
19. Rodrigues de Santana F, de Paula Coelho C, Cardoso TN, et al. Modulation of inflammation response to murine cutaneous Leishmaniasis by homeopathic medicamentos: Antimonium crudum 30CH. *Homeopathy*. 2014;103(4):264-74.
20. Rajan A, Bagai U, Chandel S. Efecto de artesunate based combination therapy with homeopathic medicine china on liver and kidney of Plasmodium berghei infected mice. *J Parasit Dis*. 2013;37(1):62-7.
21. Coelho CP, Motta PD, Petrillo M, et al. Homeopathic medicine Cantharis modulates uropathogenic E. coli (UPEC)-induced cystitis in susceptible mice. *Cytokine*. 2017;92:103-9.
22. Ferraz FN, da Veiga FK, Aleixo DL, Spack Júnior M, de Araújo SM. Different treatment schemes and dynamizations of Trypanosoma cruzi biotherapies: what information do they transfer to the organism in infected mice? *Homeopathy*. 2016;105(4):327-37.
23. Sandri P, Aleixo DL, Sanchez Falkowski GJ, et al. Trypanosoma cruzi: biotherapy made from trypanostigote modulates the inflammatory response. *Homeopathy*. 2015;104(1):48-56.
24. Rodrigues de Santana F, Coelho Cde P, Cardoso TN, Laurenti MD, Perez Hurtado EC, Bonamin LV. Modulation of inflammation response to murine cutaneous Leishmaniasis by homeopathic medicines: thymulin 5cH. *Homeopathy*. 2014;103(4):275-84.
25. de Almeida LR, Campos MC, Herrera HM, Bonamin LV, da Fonseca AH. Effects of homeopathy in mice experimentally infected with Trypanosoma cruzi. *Homeopathy*. 2008;97(2):65-9.
26. Aleixo DL, Bonamin LV, Ferraz FN, Veiga FK, Araújo SM. Homeopathy in parasitic diseases. *Int J High Dilution Res* 2014; 13(46): 13-27.
27. Cajueiro AP, Goma EP, Dos Santos HA et al. Homeopathic medicines cause Th1 predominance and induce spleen and megakaryocytes changes in BALB/c mice infected with Leishmania infantum. *Cytokine*. 2017;95:97-101.
28. Bellavite P, Signorini A, Marzotto M, Moratti E, Bonafini C, Oliosio D. Cell sensitivity, non-linearity and inverse effects. *Homeopathy*. 2015;104(2):139-60.
29. Bellavite P, Conforti A, Marzotto M, et al. Testing homeopathy in mouse emotional response models: pooled data analysis of two series of studies. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:954374.
30. Oliosio D, Marzotto M, Moratti E, Brizzi M, Bellavite P. Effects of Gelsemium sempervirens L. on pathway-focused gene expression profiling in neuronal cells. *J Ethnopharmacol*. 2014;153(2):535-9.
31. Marzotto M, Oliosio D, Brizzi M, Tononi P, Cristofolletti M, Bellavite P. Extreme sensitivity of gene expression in human SH-SY5Y neurocytes to ultra-low doses of Gelsemium sempervirens. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14:104.
32. Iannitti T, Morales-Medina JC, Bellavite P, Rottigni V, Palmieri B. Effectiveness and Safety of Arnica montana in post-surgical setting, pain and inflammation. *Am J Ther*. 2016;23(1):e184-97.
33. Oliosio D, Marzotto M, Bonafini C, Brizzi M, Bellavite P. Arnica montana effects on gene expression in a human macrophage cell line. Evaluation by quantitative real-time PCR. *Homeopathy*. 2016;105(2):131-47.
34. Marzotto M, Bonafini C, Oliosio D, et al. Arnica montana stimulates extracellular matrix gene expression in a macrophage cell line differentiated to wound-healing phenotype. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166340.
35. Kawakami AP, Sato C, Cardoso TN, Bonamin LV. Inflammatory process modulation by homeopathic Arnica montana 6CH: the role of individual variation. *Evid Based Complement Alternat Med*.

2011;2011:917541.

37. Mondal J, Das J, Shah R, Khuda-Bukhsh AR. A homeopathic nosode, Hepatitis C 30 demonstrates anticancer effect against liver cancer cells *in vitro* by modulating telomerase and topoisomerase II activities as also by promoting apoptosis via intrinsic mitochondrial pathway. *J Integr Med.* 2016;14(3):209-18.
37. Saha SK, Roy S, Khuda-Bukhsh AR. Ultra-highly diluted plant extracts of *Hydrastis canadensis* and *Marsdenia condurango* induce epigenetic modifications and alter gene expression profiles in HeLa cells *in vitro*. *J Integr Med.* 2015;13(6):400-11.
38. Chikramane PS, Suresh AK, Bellare JR, et al. Extreme homeopathic dilutions retain starting materials: a nanoparticulate perspective. *Homeopathy.* 2010; 99:231-42.
39. Rajendran ES. Homeopathy a material science! Nanoparticle characterization of Aurum metallicum 6C, 30C, 200C, 1000C, 10000C, 50000C and 100000C. *Int J Current Res.* 2017;9(4), 48923-7.
40. Upadyhay RP, Nayak C. Homeopathy emerging as nanomedicine. *Int J High Dilution Res.* 2011;10(37):299-310.
41. Bhattacharyya SS, Das J, Das S, et al. Rapid green synthesis of silver nanoparticles from silver nitrate by a homeopathic mother tincture *Phytolacca decandra*. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao.* 2012;10(5): 546-54.
42. Demangeat JL. Gas nanobubbles and aqueous nanostructures: the crucial role of dynamization. *Homeopathy.* 2015; 104:101-15.
43. Cartwright SJ. Solvatochromic dyes detect the presence of homeopathic potencies. *Homeopathy.* 2016;105(1): 1-11.
44. Cartwright S.J. Interaction of homeopathic potencies with the water soluble solvatochromic dye bisdimethylaminofuchson. Part 1: pH studies. *Homeopathy.* 2017;106:37-46.
45. Waisse S, Bonamin LV. Explanatory models for homeopathy: from the vital force to the current paradigm. *Homeopathy.* 2016;105(3):280-285.
46. Bonamin LV. Descubriendo como a homeopatia funciona. Disponible en: www.biodilutions.com

Efectos de las diluciones homeopáticas altas sobre los modelos *in vitro*: Revisión de la literatura

Silvia Waisse*

*MD, BC en homeopatía, Asociación Médica Homeopática de São Paulo (APH); PhD, profesor, Programa de Posgrado de Historia de la Ciencia, Pontificia Universidad Católica de São Paulo (PUC-SP); miembro, Cámara Técnica de Homeopatía, Consejo Médico Regional del Estado de São Paulo (CREMESP), Brasil. Correo: dr.silvia.waisse@gmail.com

Resumen

Antecedentes: Los efectos de las diluciones homeopáticas altas (HD, por sus siglas en inglés) son controvertidos debido a que superan el número de Avogadro. **Objetivo:** Realizar una revisión de la literatura sobre los efectos de las HD sobre los modelos *in vitro*. **Métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática en la base de datos PubMed de estudios que evaluaran las HD simples sobre modelos *in vitro*, publicados de 2007 en adelante. **Resultados:** 28 publicaciones cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión. 26 estudios mostraron efectos evidentes de las HD simples sobre modelos *in vitro*. La mayor parte de tales estudios fueron realizados en países en donde la homeopatía ha alcanzado un alto nivel de institucionalización. **Conclusiones:** Los modelos *in vitro* evidencian de forma clara la actividad biológica de las HD superiores al número de Avogadro y dan cuenta de los efectos encontrados en la práctica clínica. La mayor parte de los estudios fueron realizados en países en donde la homeopatía es reconocida oficialmente, lo cual facilita el acceso a recursos para el desarrollo de la investigación.

PALABRAS CLAVE:

Homeopatía; Diluciones altas; Modelos *in vitro*; Revisión.

Abstract

Background: the effects of homeopathic high dilutions (HDs) are controversial because they exceed Avogadro's number. **Aim:** to perform a literature review on the effects of HDs on *in vitro* models. **Methods:** a systematic search was performed in database PubMed for studies assessing simple HDs on *in vitro* models published from 2007 onward. **Results:** 28 publications met the inclusion/exclusion criteria; 26 studies demonstrated patent effects of simple HDs on *in vitro* models; most such studies were conducted in countries where homeopathy attained a high level of institutionalization. **Conclusions:** *in vitro* models patently evidence biological activity of

HDs above Avogadro's number and account for effects found in clinical practice. Most studies were conducted in countries where homeopathy is officially recognized, which facilitates access to resources for the development of research.

KEYWORDS:

Homeopathy; High dilutions; In vitro models; Review.

Reedición de "Waisse S. Effects of homeopathic high dilutions on in vitro models: literature review. Rev Homeopatia (São Paulo). 2017;80(3/4):90-103". Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/hom-12035?lang=en>

Introducción

Como es sabido, la acción de los medicamentos homeopáticos es considerada poco convincente por una parte de la comunidad científica, debido a que se diluyen por arriba del número de Avogadro (6×10^{23}). Por lo tanto, las probabilidades de detectar una sola molécula en las diluciones son prácticamente nulas, por cuya razón las diluciones homeopáticas altas (HD) no pueden tener ninguna actividad físico-química [1].

Sin embargo, innumerables modelos experimentales han buscado explicar los efectos de las HD en la práctica clínica e investigación de laboratorio. Uno de dichos intentos es la denominada "teoría cuántica débil": con base en investigación original realizada por Atmanspacher *et al.* [2], varios estudios sugieren que los efectos de las HD no involucran interacciones locales (causales), sino un tipo de interconexión que ha tomado como modelo el entrelazamiento presentado por partículas subatómicas con un origen común [3-7].

De acuerdo con otros autores, las acciones de las HD deben entenderse con base en la interacción del material de partida y el solvente. La información contenida en el primero se transfiere de algún modo al último, que entonces lo lleva al objetivo biológico. De hecho, varios estudios han mostrado cambios físicos medibles en las HD, incluyendo la termoluminiscencia [8], luminiscencia retardada [9], dispersión dieléctrica [10,11], fluorescencia [12], transmisión de luz ultravioleta [13,14], propiedades magnéticas [15], impedancia y otras propiedades eléctricas [16-18], analogía con las sobrecorrientes de *spin* en superfluidos [19] y la formación de un nanodominio acuoso [20]. Vale la pena llamar la atención hacia los estudios sobre relajación de resonancia magnética nuclear (NMR, por sus siglas en inglés) de protón iniciados en 1985 [21] y los más de 20 años de investigación sobre electromagnetismo [7]. Un estudio más reciente reunió evidencias de la presencia de nanoestructuras de agua estables en las HD homeopáticas a través de la espectroscopía infrarroja de transformación de Fourier, la espectroscopía ultravioleta visible, la microscopía de fluorescencia y la microscopía de fuerza atómica [22].

No obstante estos estudios, las preguntas sobre la acción biológica de las HD continúan sin respuesta. A este respecto, en 2007 se publicó una revisión sistemática de la literatura de los estudios *in vitro* [23]. Los estudios *in vitro* se encuentran libres de los factores de confusión y complejidad inherentes a los modelos *in vivo* y estudios clínicos. Además, los modelos *in vitro* proporcionan la base para estos últimos y podrían explicar sus mecanismos subyacentes, así como los efectos observados en la práctica clínica. Sin embargo, el objetivo de la revisión

de Witt *et al.* [23] ha sido principalmente evaluar la calidad metodológica de los estudios, más que sus resultados. El objetivo del presente estudio ha sido realizar una revisión descriptiva de las publicaciones que reportan efectos *in vitro* de las HD simples de 2007 al momento actual.

Materiales y métodos

En febrero de 2017 se realizó una investigación de los artículos incluidos en la base de datos PubMed publicados de 2007 en adelante en cualquier idioma, usando las palabras clave “homeopatía” E “*in vitro*”. El término “homeopatía” se utilizó porque no hay consenso en la literatura sobre cómo designar a las HD homeopáticas (por ejemplo, dinimizaciones, potencias, diluciones agitadas en serie, diluciones infinitesimales, etcétera). El marco temporal fue establecido considerando que se publicó una revisión similar en 2007.

Criterios de inclusión: artículos que describen investigación original sobre los efectos de las HD simples (no combinadas) sobre modelos *in vitro*. Se consideraron los estudios publicados “antes de la edición impresa” en las revistas especializadas incluidas en PubMed.

Se optó por esta estrategia de búsqueda para facilitar la evaluación directa de los artículos incluidos por parte de los lectores interesados, así como para asegurar la calidad metodológica de los estudios (inclusión en la base de datos PubMed). Por esta razón, no se consideraron otras fuentes de información, como otras bases de datos, búsqueda manual de referencias, contacto directo con los autores, etcétera.

Los parámetros analizados fueron los siguientes: 1) país de origen; 2) objetivos de los estudios; 3) medicamento(s) sometido(s) a prueba; 4) nivel de HD; 5) modelo experimental; y 6) efectos de las HD, en comparación con los controles (positivo/negativo).

Resultados

Se localizó un total de 61 registros, los cuales se sometieron a análisis de título y resumen. Como resultado de ello, se excluyeron 33 registros porque no cumplieron con los criterios de inclusión. Después de la adición de los artículos publicados “antes de la edición impresa”, se incluyeron 28 estudios en la presente revisión. El resumen de los hallazgos se describe en la Tabla 1.

Tabla 1. Resumen de hallazgos de estudios *in vitro* realizados con diluciones homeopáticas altas.

HD: Dilución alta; FSH: Hormona foliculo estimulante; PMN: Células polimorfonucleares; C. albicans: *Candida albicans*; ROS: especie de oxígeno reactivo; HSP-90: proteína de choque térmico 90; HDAC2: desacetilasa de histona 2; USA: Estados Unidos de América; E+/E-: receptor de estrógeno positivo/negativo; P+/P-: receptor de progesterona positivo/negativo; COX-2: ciclooxigenasa 2; PgE2: prostaglandina E2; PFK-1: 6-fosfofructo-1-quinasa; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; IFN γ : gamma interferón; IL: interleucina; NO: óxido nítrico; MT: tintura madre; PBMN: células mononucleares de sangre periférica; mRNA: ARN mensajero; H. pylori: *Helicobacter pylori*; MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; T3: triyodotironina; L. amazonensis: *Leishmania (L.) amazonensis*.

Autor, año	País	Objetivos	Medicamentos	Diluciones	Modelo experimental	Efectos
Santana <i>et al.</i> , 2017 [24]	Brasil	Mecanismo de la acción antiinflamatoria.	Antimonium crudum	30cH, 200cH	Co-cultivo macrófago-Leishmania amazonensis.	POSITIVO Reducción seguida de incremento de propagación de macrófagos; incremento de internalización porcentual de parásitos; potenciación de reducción de producción de citocinas inducida por parásitos.
Lima <i>et al.</i> , 2016a [25]	Brasil	FSH en HD vs. FSH en dosis ponderable.	FSH	6cH	Desarrollo de foliculo preantral ovino.	POSITIVO Incremento de diámetro de foliculos; incremento de índice de sobrevivencia; mayor índice de activación folicular en el día 1.

Lima <i>et al.</i> , 2016b [26]	Brasil	FSH en HD vs. FSH en dosis ponderable vs. alcohol al 0.2%.	FSH	6cH	Desarrollo, producción hormonal y expresión de genes en folículos preantrales bovinos aislados con o sin adición de medio de cultivo.	POSITIVO Proliferación en células, el efecto del alcohol al 0.2% fue mayor vs. FSH 6cH, a su vez mayor a FSH en dosis ponderable; la producción de estradiol se incrementó con todos los tratamientos; FSH 6cH indujo mayor producción de conexina 43 que FSH en dosis ponderable.
Wani <i>et al.</i> , 2016 [27]	India	Actividad anti-cancerígena.	Terminalia chebula.	MT, 6c, 6c, 30c	Células de cáncer de mama MDAMB-231 y MCF- y células no cancerígenas HEK-293; nanopartículas.	POSITIVO Las HD redujeron la viabilidad de las células cancerígenas solamente; todas las HD sometidas a prueba redujeron la cinética de crecimiento de las células cancerígenas; la estructura de nanopartículas de HD 6cH difirió de MT, con partículas de 20 nm de diámetro.
Mondal <i>et al.</i> , 2016 [28]	India	Actividad anti-cancerígena	Psorinum	6x	Células de adenocarcinoma epitelial de pulmón humano A549.	POSITIVO Inhibición de la proliferación celular; detención del ciclo celular en sub-G ₁ ; producción de ROS; despolarización de membrana mitocondrial; daño de ADN; promoción de apoptosis a través de la vía mediada por la mitocondria, dependiente de caspasa.
Lee <i>et al.</i> , 2016 [29]	Corea del Sur	Modulación de la inflamación.	Rhus toxicodendron	4d, 30x, 30c, 200c	Células pre-osteoblásticas murinas Mc3t3-E1.	POSITIVO Incremento de COX-2 mRNA y expresión de proteínas; incremento de PgE2; reducción de la producción de NO.
Pasetti <i>et al.</i> , 2016 [30]	Brasil	Resistencia bacteriana.	Belladonna, nosode	6c, 30c	MRSA	POSITIVO Inhibición del crecimiento de MRSA con reducción de la producción de ADNasa; incremento de la susceptibilidad a la oxacilina.
Guedes <i>et al.</i> , 2016 [31]	Brasil	Metamorfosis de anfibios.	T3	10cH	Rana	POSITIVO T3 10cH influyó en caspasa 3 inducida por T3 y expresión de 7 mRNA, con retardo en la metamorfosis del renacuajo.

Tupe <i>et al.</i> , 2015 [32]	India	Glicación de proteína.	Syzygium jambolanum, Cephalandra indica	MT, 30c, 200c	(Lithobates) catesbeianus explantes de cola Glóbulos rojos humanos.	POSITIVO Reducción de marcadores de glicación (fructosamina, carbonilos proteicos y azúcar ligada a proteína); protección contra tiol libre y grupos amino. Se detectaron fenoles y flavonoides en todas las muestras.
Samadder <i>et al.</i> , 2015 [33]	India	Actividad anti-cancerígena.	Lycopodium clavatum	5c, 15c	Células de cáncer cervical HeLa y PBMC.	POSITIVO Reducción de la proliferación y viabilidad de las células cancerígenas, sin citotoxicidad en PBMC normal; apoptosis considerable de las células cancerosas, con fragmentación de ADN, incremento de caspasa 3 y expresión de proteína Bax, reducción de Bcl2, Apaf y liberación de citocromo c. Efecto similar a cisplatino sobre supervivencia de células cancerígenas.
Marzotto <i>et al.</i> , 2014 [34]	Italia	Regulación de la expresión de genes.	Gelsemium sempervirens	2c, 3c, 5c, 9c, 30c	Neuroblastoma humano SH-SY5Y.	POSITIVO Cambios en la expresión de los 56 genes en la prueba de micromatrices.
Oliosio <i>et al.</i> , 2014 [35]	Italia	Regulación de la expresión de genes.	Gelsemium sempervirens	2c	Neuroblastoma humano SH-SY5Y.	POSITIVO Regulación a la baja de la mayoría de los genes en un neurotransmisor humano y panel regulador.
Siqueira <i>et al.</i> , 2013 [36]	Brasil	Efecto del nosode del virus de la influenza.	Influenza A (A/Aichi/2/68 H3N2)	30x	Riesgo biológico; contenido viral; efecto sobre las células MDCK y macrófagos murinos J774G8.	POSITIVO Sin citotoxicidad; cambios morfológicos en MDCK; cambios en la actividad mitocondrial de MDCK; reducción de la actividad de PFK-1 en MDCK; incremento en la producción de TNF- α por los macrófagos.

Huh <i>et al.</i> , 2013 [37]	Corea del Sur	Actividad antiinflamatoria.	Rhus toxicodendron	4x, 30x, 30c, 200c	Cultivo primario de condrocitos de ratón.	POSITIVO Incremento de la expresión de COX-2 mRNA; pero, para 200c, todas las HD inhibieron la expresión del colágeno II, sugiriendo desdiferenciación de los condrocitos; liberación de PgE2 incrementada 30x.
Lima <i>et al.</i> , 2013 [38]	Brasil	Efecto de FSH en HD.	FSH	6cH, 12cH, 30cH	Sobrevivencia, Activación y crecimiento de folículos preantrales ovinos.	POSITIVO Incremento de la actividad y supervivencia de los folículos; mayor crecimiento de folículos y ovocitos, en comparación con los controles; mantenimiento de la viabilidad de los folículos e integridad ultraestructural después de cultivo de 7 días.
Mukerjee <i>et al.</i> , 2013 [39]	India	Efecto anti-cancerígeno.	Thuja occidentalis	30cH	Daño de ADN inducido por benzopireno en células de pulmón de ratón perfundidas.	POSITIVO Incremento de la viabilidad celular; inhibición del estrés inducido por benzopireno a través de la reducción de HSP-90 y ROS, así como incremento del glutatión.
Bishayee <i>et al.</i> , 2013 [40]	India	Mecanismo de acción anti-cancerígeno.	Condurango	30cH	Modulación de la acetilación/desacetilación de histona en células de carcinoma cervical humano HeLa.	POSITIVO Efecto citotóxico; reducción de la actividad de HDAC2; reducción de la síntesis de ADN y detención del ciclo celular en G1.
Arora <i>et al.</i> , 2013 [41]	India	Acción anti-cancerígena.	Sarsaparilla, Ruta graveolens, Phytolacca decandra	30C, 200C, 1000c, 10000c	Adenocarcinoma de riñón ACHN (Sars), carcinoma colorrectal COLO-205 (Ruta), carcinoma de mama MCF-7 (Phyt).	POSITIVO Efecto citotóxico; reducción de la proliferación celular; inducción de apoptosis; sin efecto sobre células MDCK no cancerígenas (Sars).
Preethi <i>et al.</i> , 2012 [42]	India	Mecanismo de acción anti-cancerígeno.	Ruta graveolens, Carcinus, Hydrastis canadensis, Thuja occidentalis	200c, 1000c	Ascitis de linfoma de Dalton.	POSITIVO Inducción de apoptosis.

Ive <i>et al.</i> , 2012 [43]	Sudáfrica	Auto-recuperación de intoxicación.	Arsenicum album	6cH, 30cH, 200cH	Linfocitos humanos MT4 expuestos a trióxido de arsénico (As ₂ O ₃).	POSITIVO Incremento de viabilidad celular; efecto máximo 3 días después del tratamiento con Ars 200cH.
Oliveira <i>et al.</i> , 2012 [44]	Brasil	Efectos inmunológicos.	Mercurius solubilis	6cH, 12cH, 30cH	Macrófagos peritoneales de ratón.	POSITIVO Cambios morfológicos típicos del estado activado; incremento de la secreción de IFN γ e IL-4; incremento de la producción de NO y ROS.
Das <i>et al.</i> , 2012 [45]	India	Expresión de genes	Arnica montana	30c	<i>Escherichia coli</i> sometido a irradiación ultravioleta	POSITIVO Reducción de daño de ADN y estrés oxidativo; regulación al alza de genes de reparación genética.
De <i>et al.</i> , 2012 [46]	India	Auto-recuperación de intoxicación	Arsenicum album	30c	<i>Escherichia coli</i> sometido a arsenina de sodio	POSITIVO Reducción de los efectos de la intoxicación a través de la inhibición de la producción de ROS.
Soto <i>et al.</i> , 2011 [47]	Brasil	Viabilidad celular.	Avena sativa, Pulsatilla nigricans solos y combinados	6cH	Movilidad espermática; integridad de acrosoma y membrana celular; potencial de membrana mitocondrial en esperma de cerdo.	NEGATIVO
Frenkel <i>et al.</i> , 2011 [48]	Estados Unidos	Efecto anticancerígeno.	Carcinosinum, Phytolacca decandra, Conium maculatum, Thuja occidentalis	Carc 30c, Con 3c, Phyt 200c, Thuj 30c	Adenocarcinoma de mama humano MCF-7 (E+ P+) y MDAMB-231 (E- P-).	POSITIVO Reducción de la viabilidad celular; detención del ciclo en G1. Actividad de Carc y Phyt equivalente a 0.12 μ M de paclitaxel.
Hofbauer <i>et al.</i> 2010 [49]	Austria	Mecanismo de acción en úlcera gástrica.	Nux vomica, Calendula officinalis	10c, 12c	Células de carcinoma gástrico humano KATO-III.	POSITIVO Reducción de la expresión de genes de factor de crecimiento epidérmico de enlace con heparina inducido por <i>H. pylori</i> .
Patil <i>et al.</i> 2009 [50]	India	Acción inmunomoduladora.	Rhus toxicodendron	6cH, 30cH, 200cH, 1000cH	Función PMN humana.	POSITIVO Incremento de quimiotaxis; incremento de procesos oxidativos; acción fungicida intracelular contra <i>C. albicans</i> .
Stiegling-Vitalis <i>et al.</i> , 2009 [51]	Alemania	Efecto fisiológico.	Atropina	6x, 32x, 100x	Contractilidad de íleon aislado de rata.	NEGATIVO

Discusión

Una única revisión anterior sobre los efectos *in vitro* de las HD fue publicada por Witt *et al.* en 2007 [23]. En esa revisión, se definieron los efectos *in vitro* como aquellos inducidos por las HD sobre los sistemas moleculares o celulares. En la presente revisión se ha utilizado la misma definición. Sin embargo, estos dos estudios difieren en relación con sus objetivos: Witt *et al.* buscaron analizar la calidad de los estudios a través de un puntaje. Por nuestra parte, buscamos establecer si las HD inducen efectos evidentes sobre los modelos *in vitro*, dado que sus resultados son más objetivos y presentan menor complejidad, en comparación con los modelos *in vivo* y los estudios clínicos, así como reproducen los efectos observados en la investigación de laboratorio y práctica clínica.

La presente revisión incluyó 28 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión, correspondientes a 2.8 estudios/año, en promedio. La revisión previa realizada por Witt *et al.* localizó 67 estudios, de los cuales 46 fueron publicados en revistas especializadas revisadas por colegas de 1932 a 2005, correspondientes a 0.63 artículos/año [23]. Por lo tanto, podría inferirse que el ritmo de publicación se incrementó considerablemente en la década anterior, en paralelo con la mayor institucionalización de la homeopatía en muchos países. Además, 19 estudios realizados con HD superiores al número de Avogadro publicados de 2010 a 2015 fueron repeticiones de experimentos anteriores [52-53].

La gran mayoría de los estudios analizados ($n = 20$; 71.4%) se realizaron sólo en dos países: Brasil ($n = 9$; 32.1%) e India ($n = 11$; 39.3%). El resto de los estudios se realizó en Corea del Sur ($n = 2$), Italia ($n = 2$), Sudáfrica, Estados Unidos, Austria y Alemania ($n = 1$, respectivamente). La predominancia de los estudios brasileños e hindúes ha sido reportada anteriormente [54]. Como razón, podría mencionarse el alto grado de institucionalización de la homeopatía en estos dos países, en donde ésta se encuentra reconocida como una especialidad médica oficial y está incluida en el sistema de salud pública y seguros médicos. Además, la homeopatía (clínica y farmacéutica) se imparte en las universidades, lo cual facilita el acceso a los recursos para la investigación.

Tanto los parámetros como los modelos experimentales presentaron una amplia heterogeneidad. A este respecto, los resultados de la presente revisión concuerdan con aquellos reportados por Witt

et al. [23]. Además, algunos de los artículos realizaron reportes sobre etapas posteriores de proyectos de investigación a largo plazo, comenzando algunos de ellos en la década de 1990.

En dicho contexto, destacan los estudios realizados por Guedes *et al.*, en la Escuela de Medicina, Universidad de São Paulo, y un grupo multicéntrico europeo presidido por Endler, Escuela Interuniversitaria para la Salud y el Desarrollo, Graz, Austria. La metamorfosis del renacuajo es un proceso altamente complejo y bien estudiado, altamente sensible a las hormonas tiroideas. La resorción de la cola de renacuajo es un foco de atención de gran interés entre los investigadores como sistema experimental para el estudio de la muerte celular [55]. A lo largo de más de 25 años, Endler *et al.* han realizado innumerables experimentos multicéntricos con muchas variaciones de los parámetros básicos para demostrar la hipótesis de que la información no molecular es transportada en sistemas biológicos [56]. Además de mostrar que la tiroxina (T4) en las HD desacelera la metamorfosis en *Rana temporaria*, tales autores lograron establecer un modelo experimental altamente reproducible [53,57]. A su vez, un grupo presidido por Guedes confirmó los hallazgos de Endler *et al.* en otra especie, *Rana catesbeiana*, y mostró también que la triyodotironina (T3) en las HD altera el efecto de T3 en la dosis farmacológica en la apoptosis [31, 58-60].

Entre los estudios analizados, destacan aquellos sobre los efectos y mecanismos de acción de las HD en el cáncer ($n = 8$; 28.6%), teniendo su punto de partida en la investigación iniciada por Khuda-Bukhsh hace más de 35 años en India [61]. Khuda-Bukhsh fue presidente del Departamento de Zoología, Universidad de Kalyani, India, y actualmente es profesor emérito en la misma escuela, habiendo publicado 118 estudios en renombradas revistas científicas. También en lo concerniente a los estudios sobre el cáncer, aquel realizado por Frenkel *et al.* [48] en el prestigioso centro MD Anderson Center, Houston, TX, Estados Unidos, es digno de mencionarse. Debemos observar también que la actividad de las HD fue equivalente a aquella de los agentes estándar de quimioterapia, como el cisplatino y paclitaxel [33,48].

Los estudios analizados sometieron a prueba una amplia variedad de HD en escala decimal y centesimal. En la gran mayoría de los casos, las HD superaron el número de Avogadro. La HD utilizada con más frecuencia fue 30cH (10^{-60}) ($n = 18$), seguida por 6cH (10^{-12}) y 200c (10^{-400}), correspondientes a 9 estudios cada una.

En relación con la identificación reciente de nanopartículas (NP) en las HD [62,63], un estudio investigó la estructura de las nanopartículas de las HD y encontró diferencias entre la tintura madre y la dilución 6cH; esta última presentó NP con 20 nm de diámetro [27]. Curiosamente, el estudio reportó la presencia de trazas de flavonoides y fenoles incluso en HD [32].

En la revisión de Witt *et al.*, el 76% de los estudios reportó resultados positivos [23]. En cambio, en nuestra revisión, sólo el 7.14% de los estudios no detectó efecto alguno de la HD sometida a prueba. Uno de estos estudios [47] buscó establecer el mecanismo de la acción benéfica de los medicamentos homeopáticos *Avena sativa* y *Pulsatilla nigricans* para mejorar la fertilidad humana y animal [64,65]. Los resultados indicaron que tal efecto podría no atribuirse a la acción sobre la viabilidad del espermatozoide.

El otro estudio [51] es el último en una serie iniciada en la década de 1990 sobre los efectos de la HD sobre modelos fisiológicos bien establecidos, en particular los transmisores parasimpáticos. En 1997, Cristea *et al.* [66] reportaron la acción de la HD de la *Belladonna* – medicina homeopática preparada a partir de *Atropa belladonna* L., cuyo principal alcaloide es la atropina – sobre la contractilidad de duodeno aislado de rata. Este estudio fue replicado tres veces, incluyendo dos tesis doctorales defendidas en la Universidad de Leipzig, Alemania [67-69]. Más recientemente, Nieber *et al.* [70] sometieron a prueba la atropina y la *Belladonna* 100d (10^{-100}) sobre íleon aislado de rata; ambas HD redujeron la extensión de las contracciones. De forma similar, Alecu *et al.* [71], de la Universidad de Cluj-Napoca, Rumania, sometieron a prueba la posible acción de la *Belladonna* 7cH (10^{-14}) como antagonista del bloqueo de los receptores muscarínicos inducido por la pilocarpina. Los resultados mostraron que la administración de *Belladonna* 7cH después de atropina y antes de pilocarpina restableció la hipersecreción de saliva en ratas ($p < 0.0001$). En cambio, Siegling-Vlatikis *et al.* [51] no detectaron efecto alguno de la atropina 6d, 32d ó 100d sobre la contractilidad de íleon aislado inducida por la acetilcolina en ratas.

Se han evidenciado muchas acciones celulares y subcelulares distintas, reiterando los resultados obtenidos en la práctica clínica y en modelos animales *in vivo*. Los estudios realizados por Lima *et al.*, Universidad Estatal de Ceará, Brasil, mostraron que la hormona folículo estimulante (FSH, por sus siglas en inglés) 6cH (10^{-12}) incrementa la viabilidad, índice de sobrevivencia, índice de activación temprana

y producción hormonal en los folículos preantrales ovinos [25,26,38].

Varios estudios han reportado la reducción de la viabilidad de las células cancerosas, con inhibición de la proliferación celular, detención del ciclo celular, producción de especies de oxígeno reactivo (ROS, por sus siglas en inglés), despolarización de la membrana mitocondrial, daño del ADN, promoción de la apoptosis e interferencia en la acetilación/desacetilación de ADN [27,28,33,39-42,48].

De forma similar, se ha mostrado que las HD modulan la expresión de genes y proteínas. Con respecto a la inflamación, los estudios han reportado la expresión de la ciclooxigenasa (COX)-2 mRNA, con incremento de la producción de prostaglandina (Pg) E2 [29, 37]. En una larga serie de estudios (35, 72-75), el grupo presidido por Bellavite, Universidad de Verona, Italia, abordó la acción ansiolítica de la medicina homeopática *Gelsemium sempervirens*. A través de técnicas sofisticadas, como el ensayo de micromatrices, estos autores mostraron que tal acción se debe a la regulación de varios genes involucrados en el mecanismo que subyace a la ansiedad [35,76].

Adicionalmente, Khuda Bukhsh había sugerido hace 20 años que la HD actúa a través de la regulación de la expresión de los genes [77]. Esta hipótesis ha sido sometida a prueba en docenas de experimentos en una amplia variedad de modelos. En 2013, efectivamente se demostró, por medio del ensayo de micromatrices, que el efecto de *Condu-rango* 30cH e *Hydrastis canadensis* 30cH sobre el perfil de expresión de los genes de las células HeLa era significativamente distinto, en comparación con el placebo con respecto a más de 100 genes [78].

Como otro ejemplo de investigación realizada con modelos biológicos *in vitro*, el trabajo pionero de Pasetti *et al.*, Universidad Federal de ABC, São Paulo, Brasil, merece una mención particular. Estos autores demostraron que la HD homeopática (*Belladonna*) e isopática (bacterias diluidas y agitadas) incrementa la sensibilidad de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA, por sus siglas en inglés) a la oxacilina. Este grupo de investigadores había demostrado anteriormente que estos mismos medicamentos en diluciones de 12cH y 30cH, fueron capaces de inhibir de forma significativa el crecimiento *in vitro* de *Streptococcus pyogenes*, mientras que *Arnica montana* promovía el crecimiento bacteriano [79]. No es necesario enfatizar la relevancia de estos hallazgos en el momento actual, cuando la presencia de bacterias resistentes a multifármacos es perceptible en la práctica clínica cotidiana.

Aún en lo que respecta a las enfermedades infecciosas, Holandino *et al.* [80], de la Universidad Federal de Río de Janeiro (UFRJ), han estado sometiendo a prueba durante un tiempo un nosode preparado a partir del virus de influenza. Sus estudios han evidenciado un efecto protector en la práctica clínica, del que podría darse cuenta por la acción de esta medicina en los distintos pasos de la respuesta contra las infecciones, incluyendo la activación de los macrófagos. Los macrófagos también fueron analizados en un estudio realizado por Oliveira *et al.* [81], en donde *Mercurius solubilis* indujo cambios morfológicos típicos del estado activado de estas células, incremento de la secreción de interferón (IFN) γ e interleucina (IL) 4 e incremento de la producción de óxido nítrico (NO, por sus siglas en inglés) y ROS.

A su vez, Bonamin *et al.* [82], de la Universidad Paulista, São Paulo, Brasil, han buscado explicar cómo *Antimonium crudum* desarrolla su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador previamente demostrado *in vivo* (reducción de la migración monocítica al sitio de la infección; incremento de la población de células B en los ganglios linfáticos locales). Los resultados mostraron que *Antimonium crudum* incrementa la propagación de los macrófagos y la internalización parasitaria (*Leishmania amazonensis*) en los macrófagos, mientras que no tiene efecto alguno sobre la digestión intracelular parasitaria, es decir, no tiene propiedades parasiticidas. Sin embargo, la producción de quimiocinas (CCCL2) capaces de atraer monocitos es inhibida por el tratamiento. El resultado final es la inhibición del ciclo del parásito en el

tejido portador. Este ejemplo muestra cómo los datos reunidos en investigación fundamental *in vitro*, al proporcionar información sobre el mecanismo de acción de los medicamentos sobre la relación parásito-portador, podría ayudar a los profesionales clínicos a encontrar protocolos de tratamiento adecuados, en particular cuando se utiliza el fenómeno epidémico como base para el tratamiento poblacional.

De forma similar, en relación con los leucocitos, Patil *et al.* [83] han encontrado un incremento de la quimiotaxis, los procesos oxidativos y la acción fungicida intracelular en contra de *Candida albicans* con el tratamiento con *Rhus toxicodendron*, una medicina conocida por su acción antiinflamatoria.

Conclusiones

Los estudios *in vitro* demuestran indiscutiblemente la actividad biológica de las HD superiores al número de Avogadro y dan cuenta de su efecto en la práctica clínica. La mayor parte de los estudios analizados fueron realizados en países en donde la homeopatía se encuentra reconocida oficialmente, lo cual facilita el acceso a los recursos para la investigación. La información reunida a nivel celular ayuda a explicar los mecanismos de regulación celular disparados por el tratamiento homeopático. Esta información podría contribuir a mejorar los protocolos clínicos y también a comprender sus limitaciones.

REFERENCIAS

1. Rutten L, Mathie RT, Fisher P, Goossens M, van Wassenhoven M. Plausibility and evidence: the case of homeopathy. *Med Health Care Philos.* 2013;16(3):525-32.
2. Atmanspacher H, Roemer H, Walach H. Weak quantum theory: complementarity and entanglement in physics and beyond. *Foundations of Physics.* 2002;32:379-406.
3. Walach H. Magic of signs: a non-local interpretation of homeopathy. *Br Hom J.* 2000;89:127-40.
4. Milgrom L. Toward topological descriptions of the therapeutic process. *J Altern Complement Med.* 2010;16(12):1329-41.
5. Milgrom L. Toward topological descriptions of the therapeutic process: part 2. Practitioner and patient perspectives of the "journey to cure". *J Altern Complement Med.* 2012;18:187-99.
6. Milgrom L. Toward topological descriptions of the therapeutic process: part 3. Two new metaphors based on quantum superposition, wave function, "collapse," and conic sections. *J Altern Complement Med.* 2014;20(6):452-60.
7. Weingärtner O. The nature of the active ingredient in ultramolecular dilutions. *Homeopathy.* 2007;96(3):220-6.
8. Rey L. Thermoluminescence of ultra-high dilutions of lithium chloride and sodium chloride. *Physica A.* 2003;323:67-74.
9. Lenger K, Baipai RP, Drexel M. Delayed luminescence of high homeopathic potencies on sugar globuli. *Homeopathy.* 2008;97(3):134-40.
10. Mahata CR. Dielectric dispersion studies of some potentised homeopathic medicamentos reveal structured vehicle. *Homeopathy.* 2013;102(40): 262-7.
11. Maity T, Ghosh D, Mahat CR. Effect of dielectric dispersion on potentised homeopathic drugs. *Homeopathy.* 2010;99(2): 99-103.

12. Sharma A, Purkait B. Identification of medicinally active ingredient in ultradiluted *Digitalis purpurea*: fluorescence spectroscopic and cyclic-voltammetric study. *J Anal Methods Chem*. 2012;2012:109058.
13. Marschollek B, Nelle M, Wolf M, Baumgartner S, Heusser P, Wolf U. Effects of exposure to physical factors on homeopathic preparations as determined by ultraviolet light spectroscopy. *ScientificWorld-Journal*. 2010;10:49-61.
14. Wolf U, Wolf M, Heusser P, Thurmeyers A, Baumgartner S. Homeopathic preparations of quartz, sulfur and copper sulfate assessed by UV-spectroscopy. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:692798.
15. Botha I, Ross AH. A nuclear magnetic resonance spectroscopy comparison of 3C trituration derived and 4C trituration derived remedies. *Homeopathy* 2008;97(4):196- 201.
16. Assumpção R. Electrical impedance and HV plasma images of high dilutions of sodium chloride. *Homeopathy*. 2008;97(3):129-33.
17. Smith CW. The electrical properties of high dilutions. *Homeopathy* 2008;97(3):11- 112.
18. Holandino C, Harduim R, de Veiga VF, Garcia S, Zacharias CR. Modeling physical- chemical properties of high dilutions: an electrical conductivity study. *Int J of High Dilution Res*. 2008;7(25):165-73.
19. Boldyreva LB. An analogy between effects of ultra-low doses of biologically active substances on biological objects and properties of spin supercurrents in superfluid ³He-B. *Homeopathy*. 2011;10(3):187193.
20. Czerlinski GH, Ypma T. Domains of water molecules provide mechanisms of potentization in homeopathy. *Water*. 2010;2:1–14.
21. Demangeat J-L. Nanosized solvent superstructures in ultramolecular aqueous dilutions: twenty years' research using proton NMR relaxation. *Homeopathy*. 2013;102:87-105.
22. Elia V, Ausanio G, Gentile F, Germano R, Napoli E, Niccoli M. Experimental evidence of stable water nanostructures in extremely dilute solutions, at standard pressure and temperature. *Homeopathy*. 2014;103(1):44-50.
23. Witt CM, Bluth M, Albrecht H, Weißhuhn TER, Baumgartner S, Willich SN. The *in vitro* evidence for an effect of high homeopathic potencies: a systematic review of the literature. *Compl Ther Med*. 2007;15:128-38.
24. Santana FR, Dalboni LC, Nascimento KF, et al. High dilutions of antimony modulate cytokines production and macrophage – *Leishmania* (L.) amazonensis interaction *in vitro*. *Cytokine*. 2017;92:33-47.
25. Lima LF, Rocha RMP, Alves AMCV, et al. Comparison between the additive effects of diluted (rFSH) and diluted/dynamized (FSH 6cH) recombinant follicle-stimulating hormone on the *in vitro* culture of ovine preantral follicles enclosed in ovarian tissue. *Compl Ther Med*. 2016;25:39-44.
26. Lima LF, Rocha RMP, Duarte ABG, et al. Unexpected effect of the vehicle (grain ethanol) of homeopathic FSH on the *in vitro* survival and development of isolated ovine preantral follicles. *Microsc Res Tech*. 2017;80: 406-18.
27. Wani K, Shah N, Prabhune A, Jachav A, Ranjekar P, Kaul-Ghanekar R. Evaluating the anticancer activity and nanoparticulate nature of homeopathic preparations of *Terminalia chebula*. *Homeopathy*. 2016;105:318-26.
28. Mondal J, Samadder A, Khuda-Bukhsh AR. Psorinum 6x triggers apoptosis signals in human lung cancer cells. *J Integr Med*. 2016;14(2):143-53.
29. Lee KJ, Yeo MG. Homeopathic *Rhus toxicodendron* has dual effects on the inflammatory response in the mouse preosteoblastic cell line MC3T3-e1. *Homeopathy*. 2016;105:42-47.
30. Paseti TA, Bissoli LR, Macedo AP, Libame RB, Diniz S, Waisse S. Action of antibiotic oxacillin on *in vitro* growth of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) previously treated with homeopathic drugs. *Homeopathy*. 2017;106(1):27- 31.
31. Guedes JRP, Carrasco S, Ferreira C, et al. A morphometric and molecular study of the apoptosis observed on tadpoles' tail explants under the exposition of triiodothyronine in different homeopathic dilutions. *Homeopathy*. 2016;105:250-6.
32. Tupe RS, Kulkarni A, Adeshara K, Shaikh S, Shah N, Jadhav A. *Syzygium jambolanum* and *Cephalandra indica* homeopathic preparations inhibit album glycation and protect erythrocytes: an *in vitro* study. *Homeopathy*. 2015;104:197-204.
33. Samadder A, Das S, Das J, Paul A, Boujedaini N, Khuda-Bukhsh AR. The potentized homeopathic fármaco *Lycopodium clavatum* (5C and 15C) has anti-cancer effect on HeLa cells *in vitro*. *J Acupunct Meridian Stud*. 2013;6(4):180-7.
34. Marzotto M, Olioso D, Brizzi M, et al. Extreme sensitivity of gene expression in human SH-SY5Y neurocytes to ultra-low doses of *Gelsemium sempervirens*. *BMC Compl Alt Med*. 2014;14:104.
35. Olioso D, Marzotto M, Moratti E, Brizzi M, Bellavite P. Effects of *Gelsemium sempervirens* L. on pathway-focused gene expression profiling in neuronal cells. *J Ethnopharmacol*. 2014;153(2):535-9.
36. Siqueira CM, Costa B, Amorim AM, et al. H3N2 homeopathic influenza virus solution modifies cellular and biochemical aspects of MDCK and J774G8 cell lines. *Homeopathy*. 2013;102:31-40.
37. Huh YH, Kim MJ, Yeo MG. Homeopathic *Rhus toxicodendron* treatment increased the expression of cyclooxygenase-2 in primary cultured mouse chondrocytes. *Homeopathy*. 2013;102:248-53.
38. Lima LF, Rocha RMP, Alves AMCV, et al. Dynamized follicle-stimulating hormone affects the development of ovine preantral follicles cultured *in vitro*. *Homeopathy*. 2013;102:41-8.
39. Mukherjee A, Boujedaini N, Khuda-Bukhsh AR. Homeopathic *Thuja* 30C ameliorates benzo(a)pyrene induced DNA damage, stress and viability of perfused lung cells of mice *in vitro*. *J Integr Med*. 2013;11(6):397-404.

40. Bishayee K, Sikdar S, Khuda-Bukhsh AR. Evidence of epigenetic modification in cell-cycle arrest caused by the use of ultra-highly diluted *Gonobolus condurango* extract. *J Pharmacopunct*. 2013;16(4):7-13.
41. Arora S, Aggarwal A, Singla P, Jyoti S, Tandon S. Anti-proliferative effects of homeopathic medicines on human kidney, colon and breast cancer cells. *Homeopathy*. 2013;102:274-82.
42. Preethi K, Ellanghiyil S, Kuttan G, Kuttan R. Induction of apoptosis of tumor cells by some potentiated homeopathic drugs: implications on mechanism of action. *Integr Cancer Ther*. 2012;11(2):172-82.
43. Ive EC, Couchman IMS, Reddy L. Therapeutic effect of *Arsenicum album* on leukocytes. *Int J Mol Sci*. 2012;13:3979-87.
44. Oliveira SM, Oliveira CC, Abud APR, et al. *Mercurius solubilis*: actions on macrophages. *Homeopathy*. 2011;100:228-36.
45. Das S, Saha SK, De A, Das D, Khuda-Bukhsh AR. Potential of the homeopathic remedy, *Arnica montana* 30C, to reduce DNA damage in *Escherichia coli* exposed to ultraviolet irradiation through up-regulation of nucleotide excision repair genes. *JCIM*. 2012;10(3):337-46.
46. De A, Das D, Dutta S, Chakraborty D, Boujedaini N, Khuda-Bukhsh AR. Potentized homeopathic drug *Arsenicum album* 30C inhibits intracellular reactive oxygen species generation and up-regulates expression of arsenic resistance gene in arsenine-exposed bacteria *Escherichia coli*. *JCIM*. 2012;10(2): 201-27.
47. Soto FRM, Vuaden ER, Coelho CP, et al. Effects of the utilization of homeopathic elements in commercial diluent on swine sperm viability. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2011;47:205-9.
48. Frenkel M, Mishra BM, Sen S, et al. Cytotoxic effects of ultra-diluted remedies on breast cancer cells. *Int J Oncol*. 2010;16:395-403.
49. Hofbauer R, Pasching E, Moser D, Frass M. Heparin-binding epidermal growth factor expression in KATO-III cells after *Helicobacter pylori* stimulation under the influence of *strychnos Nux vomica* and *Calendula officinalis*. *Homeopathy*. 2010;99(3):177-82.
50. Patil CR, Salunkhe PS, Gaushal MH, Gadekar AR, Agrawal AM, Surana SJ. Immunomodulatory activity of *Toxicodendron pubescens* in experimental models. *Homeopathy*. 2009;98:154-9.
51. Stiegling-Vlitalis C, Martens H, Lüdtke R. In vitro examination of potentized atropine sulfate dilutions on the contractility of the isolated rat ileum. *J Altern Complement Med*. 2009;15(10):1121-6.
52. Endler PC, Thieves K, Reich C, et al. Repetitions of fundamental research models for homeopathically prepared dilutions beyond 10-23: a bibliometric study. *Homeopathy*. 2010;99(1): 25-36.
53. Endler PC, Bellavite P, Bonamin L, Jäger T, Mazon S. Replications of fundamental research models in ultra high dilutions 1994 and 2015: update on a bibliometric study. *Homeopathy*. 2015;104(4): 234-45.
54. Poitevin B. Survey of immuno-allergological ultra high dilution research. *Homeopathy*. 2015;104:269-76.
55. Yaoita Y, Nakajima K. Induction of apoptosis and CPP32 expression by thyroid hormone in a myoblastic cell line derived from tadpole tail. *J Biol Chem*. 1997;272:5122-7.
56. Endler PC, Pongratz W, Van Wijk R, Kastberger G, Haidvogel M. Effects of highly diluted succussed thyroxine on metamorphosis of highland frogs. *Berlin J Res Hom*. 1991;1(3):151-60.
57. Harrer B. Independent replication experiments on a model with extremely diluted thyroxine and highland amphibians. *Homeopathy*. 2013;102(1):25-30.
58. Guedes JRP, Capelozzi VL, Guimarães HMB, Ferreira CM, Saldiva PHN. Homeopathically prepared dilution of *Rana catesbeiana* thyroid glands modifies its rate of metamorphosis. *Homeopathy*. 2004;93(3):132-7.
59. Guedes JRP, Carrasco S, Ferreira CM, et al. Triiodothyronine diluted according to homeopathic techniques modifies the programmed cell death of tadpole tails explants. *Int J High Dilution Res* 2010;19: 91-3.
60. Guedes JRP, Carrasco S, Ferreira CM, et al. Ultra high dilution of triiodothyronine modifies cellular apoptosis in *Rana catesbeiana* tadpole tail in vitro. *Homeopathy*. 2011;100:220-7.
61. IPRH – Initiative to Promote Research in Homeopathy. Research Updates – Homeopathy. 2016;5(4):26-34. Disponible en: <http://researchinhomeopathy.org/wp-content/uploads/2017/01/RUH-vol-5-issue-4.pdf>.
62. Chikramane PS, Suresh AK, Bellare JR, Kane SG. Extreme homeopathic dilutions retain starting materials: a nanoparticulate perspective. *Homeopathy*. 2010;99:231-42.
63. Upadyhay RP, Nayak C. Homeopathy emerging as nanomedicine. *Int J High Dilution Res*. 2011;10(37):299-310.
64. Gerhar I, Wallis E. Individualized homeopathic therapy for male infertility. *Homeopathy*. 2002;91:133-44.
65. Lobreiro J. Homeopathic treatment for infertility in a prize Nelore bull. *Homeopathy*. 2007;96:49-51.
66. Cristea A, Nicula S, Darie V. Pharmacodynamic effects of very high dilutions of belladonna on the isolated rat duodenum. In Bastide M, ed. *Signals and Images*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, p. 161-170.
67. Schmidt F, Süß WG, Nieber K. In-vitro Testung von homöopathischen Verdünnungen. *Biol Med*. 2004;1:32-37.
68. Radau H. Material wissenschaftliche Untersuchungen der pharmazeutischen Hilfsstoffen und ihre Bedeutung für die Herstellung homöopathischer Arzneimittel. Doctoral dissertation, Fakultät für Biowissenschaft, Pharmazie und Pharmacologie, Universität Leipzig, 2004.
69. Michael S. Untersuchungen zur Wirkung von homöopathischer Arzneimittel. Doctoral thesis, Institut für Pharmacie, Universität Leipzig, 2004.
70. Nieber K, Süß W, Michael S. In-vitro-Untersuchungen zum Nachweis der Wirkung von homöopathischen Verdünnungen. *AHZ*. 2005;250: 39.
71. Alecu A, Alecu M, Brezeanu R, Marcus G, Cojocaru A. Designs for research of high dilutions in animal models: an update. *Int J High Dilution Res*. 2010;9(30):5-15.

72. Magnani P, Conforti A, Zanolin E, Marzotto M, Bellavite P. Dose-effect study of Gelsemium sempervirens in high dilutions on anxiety-related responses in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;210(4):533-45.
73. Bellavite P, Conforti A, Marzotto M, et al. Testing homeopathy in mouse emotional response models: pooled data analysis of two series of studies. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:954374.
74. Bellavite P. Gelsemium sempervirens and animal behavioral models. *Front Neurol*. 2011;2:56.
75. Bellavite P, Magnani P, Zanolin E, Conforti A. Homeopathic doses of Gelsemium sempervirens improve the behavior of mice in response to novel environments. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:362517.
76. Marzotto M, Oliosio D, Bellavite P. Gene expression and highly diluted molecules. *Front Pharmacol*. 2014;12(5): 237.
77. Khuda-Bukhsh AR. Potentized homeopathic drugs act through regulation of gene expression: a hypothesis to explain their mechanism and pathways of action in vivo. *Comp Ther Med*. 1997;5:43-6.
78. Saha SK, Roy S, Khuda-Bukhsh AR. Evidence in support of gene regulatory hypothesis: gene expression profiling manifests homeopathy effect as more than placebo. *Int J High Dilution Res*. 2013;12(45):162-7.
79. Passeti T, Manzoni AJ, Ambrozino LGP, et al. Ação dos medicamentos homeopáticos Arnica montana, Gelsemium sempervirens, Belladonna, Mercurius solubilis e nosódio sobre o crescimento in vitro da bactéria *Streptococcus pyogenes*. *Rev Homeop*. 2014;77(1/2):1-9.
80. Siqueira CM, Costa B, Amorim AM, et al. H3N2 homeopathic influenza virus solution modifies cellular and biochemical aspects of MDCK and J774G8 cell lines. *Homeopathy*. 2013;102:31-40.
81. Oliveira SM, Oliveira CC, Abud APR, et al. Mercurius solubilis: actions on macrophages. *Homeopathy*. 2011;100:228-36.
82. Santana FR, Dalboni LC, Nascimento KF, et al. High dilutions of antimony modulate cytokines production and macrophage – *Leishmania (L.) amazonensis* interaction in vitro. *Cytokine*. 2017;92:33-47.
83. Patil CR, Salunkhe PS, Gaushal MH, Gadekar AR, Agrawal AM, Surana SJ. Immunomodulatory activity of *Toxicodendron pubescens* in experimental models. *Homeopathy*. 2009;98:154-9.

Efectos de las diluciones homeopáticas altas sobre las plantas: Revisión de la literatura

Marcus Zúlian Teixeira¹,
Solange M.T.P.G. Carneiro²

¹Ingeniero agrónomo (ESALQ-USP); MD, BC en homeopatía; PhD, catedrático e investigador, materia de Fundamentos de la Homeopatía, Escuela de Medicina, Universidad de São Paulo (FMUSP); miembro, Cámara Técnica de Homeopatía, Consejo Médico Regional del Estado de São Paulo (CREMESP), Brasil. ²Ingeniero agrónomo (ESALQ-USP), PhD; Investigador, Protección de Plantas, Instituto Agronómico de Paraná (IAPAR), Brasil. Correo: solange_carneiro@iapar.br

Resumen

Antecedentes: Entre los supuestos no convencionales de la homeopatía, el uso de medicamentos en diluciones altas (HD, por sus siglas en inglés) es una causa de objeciones y escepticismo entre la comunidad científica, formada dentro del paradigma de la dependencia de la dosis de la farmacología clásica. La investigación que busca evidenciar los efectos de las HD homeopáticas recurre a varios modelos experimentales (*in vitro*, plantas y animales). **Objetivo:** Describir los resultados de estudios con alta calidad metodológica que han demostrado los efectos positivos de las HD homeopáticas sobre las plantas. **Métodos:** Tomando como fuente de referencia las revisiones publicadas hasta 2015, actualizamos la información añadiendo datos de estudios recientes incluidos en la base de datos PubMed. **Resultados:** De los 167 estudios experimentales analizados, 48 cumplieron los criterios mínimos de calidad metodológica, de los cuales 29 detectaron efectos específicos de las diluciones homeopáticas altas sobre las plantas mediante la comparación con controles adecuados. **Conclusiones:** A pesar de que la mayor parte de los experimentos presentaba una calidad metodológica por debajo del estándar, los estudios que emplearon sistemáticamente reproducibilidad y controles negativos demostraron indiscutibles efectos significativos de las HD homeopáticas sobre las plantas.

PALABRAS CLAVE:

Homeopatía; Diluciones altas; Agricultura; Plantas; Modelos fitopatológicos; Revisión.

Abstract

Background: Among the non-conventional assumptions of homeopathy, the use of medicines in high dilutions (HD) is a cause for objections and skepticism among the scientific community, trained within the dose-dependency paradigm of classic pharmacology. Research aiming at evidencing the effects of homeopathic HD has resource to several experimental models (*in vitro*, plants and animals). **Aim:** To describe the results of studies with high methodological quality that demonstrated positive effects of homeopathic HD on plants. **Methods:** Ta-

king reviews published until 2015 as reference source, we updated the information through addition of data from recent studies included in database PubMed. **Results:** From 167 experimental studies analyzed, 48 met the minimum criteria of methodological quality, from which 29 detected specific effects of homeopathic high dilutions on plants through comparison to adequate controls. **Conclusions:** Despite the substandard methodological quality of most experiments, studies with systematic use of negative controls and reproducibility demonstrated significant indisputable effects of homeopathic HD on plants.

KEYWORDS:

Homeopathy; High dilutions; Agriculture; Plants; Phytopathological models; Review.

Reedición de "Teixeira MZ, Carneiro SMTPG. Effects of homeopathic high dilutions on plants: literature review. Rev Homeopatia (São Paulo). 2017;80(3/4):104-120". Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/en/hom-12036?lang=en>

Introducción

Dado que el tratamiento homeopático se fundamenta en supuestos no convencionales (similitud terapéutica, investigación patogénica de los medicamentos en individuos sanos y uso de medicamentos altamente diluidos y agitados seleccionados según la serie completa de síntomas y signos característicos de los pacientes), su aceptación enfrenta la resistencia de la comunidad médica y científica, que ignora sus especificidades y las evidencias que la sustentan [1,2]. Acostumbrados a dosis grandes y cada vez mayores que tienen una acción contraria y paliativa en relación con las manifestaciones de la enfermedad, los médicos e investigadores no consideran válida la aplicación de un tratamiento basado en dosis infinitesimales o mínimas de medicamentos que provocan trastornos similares a aquellos a ser curados. No obstante lo anterior, dan por válidos los avances de la investigación en inmunoterapia y nanoterapia, que se basan en fundamentos similares a aquellos de la homeopatía.

Entre los supuestos homeopáticos, el uso de medicamentos agitados y diluidos en serie (potencias, diluciones altas – HD) con concentración menor a 1 gramo-molécula (superior al número de Avogadro, 6.02×10^{-23}) es objeto de la mayor crítica entre los escépticos, quienes se adhieren al modelo dependiente de la dosis de la farmacología moderna. Al negar cualquier efecto plausible a las HD homeopáticas en los seres vivos [3,4], los críticos atribuyen los mejoramientos evidentes inducidos por el tratamiento homeopático a la relación médico-paciente y al efecto placebo.

Para evidenciar la eficacia de los medicamentos homeopáticos en el tratamiento de las enfermedades y la efectividad de las HD en los sistemas biológicos, se realizan estudios clínicos y experimentales con seres humanos, animales, plantas, cultivos celulares, etcétera. En la presente revisión, describimos las evidencias científicas encontradas en décadas pasadas del efecto de las HD homeopáticas sobre las plantas.

En comparación con otros tipos de estudios, la investigación sobre las plantas presenta innumerables ventajas, tal y como: muestra de tamaño considerable; grandes conjuntos de datos; corta duración; bajo costo; ausencia de efecto placebo; y ausencia de cuestiones éticas que aplican a la investigación en animales y seres humanos. Sin embargo,

dicha investigación presenta también algunas desventajas: no se han realizado estudios patogénicos sistemáticos de medicamentos con plantas que produzcan una materia médica homeopática específica para las plantas, lo cual es necesario para la selección de medicamentos individualizados para cada especie de planta y tipo de enfermedad, como hemos sostenido a lo largo de toda la década pasada [5-8]. Por lo tanto, algunas muestras o parámetros relevantes no pueden ser controlados, lo cual interfiere con el desarrollo y salud de las plantas y obstaculiza la reproducibilidad de los experimentos.

Desde 1926 se conocen estudios que evalúan el efecto de las HD homeopáticas sobre las plantas [9]. La primera revisión de la literatura fue publicada en 1984 [10]. Varias revisiones han descrito los efectos de los medicamentos homeopáticos sobre las plantas [11-16] y analizado los factores relacionados con el mejoramiento de la calidad metodológica de los experimentos y publicaciones correspondientes (descripción detallada de los experimentos, aleatorización, enmascaramiento, grupo de control, análisis estadístico de los resultados, uso sistemático de controles negativos y reproducibilidad, entre otros).

Debe advertirse que el uso sistemático de controles negativos (grupo placebo no sujeto a ninguna otra intervención) es el método ideal para asegurar la estabilidad de un sistema, excluir resultados positivos falsos y evaluar el efecto específico de las HD [16]. La reproducibilidad excluye los resultados positivos falsos, asegurando de este modo la calidad científica de los experimentos [14-17]. Como resultado de los esfuerzos para mejorar la calidad metodológica de los estudios, el número de artículos sobre investigación homeopática fundamental en revistas especializadas bajo revisión de especialistas, se incrementó considerablemente en las últimas dos décadas [18], lo cual es un indicador indirecto del mejoramiento en los experimentos.

En las tres principales revisiones que analizaron el uso de medicamentos homeopáticos en plantas [11-13], los resultados experimentales se clasificaron en tres grupos: a) modelos que utilizaron plantas sanas [11], útiles para investigar cuestiones relacionadas con las potencias homeopáticas y para realizar estudios patogénicos homeopáticos; b) modelos fitopatológicos [12], que son ideales para estudiar el uso de la homeopatía para el manejo de las plagas y enfermedades de las plantas, lo cual es permitido y empleado en la agricultura orgánica (agrohomeopatía) [12]; y c) modelos que utilizaron plantas sometidas a estrés abiótico (toxicidad mine-

ral, salinidad, pH, etcétera) [13], en donde las HD de los mismos agentes causantes de estrés se utilizan para restablecer la salud de las plantas.

Como se ha mencionado anteriormente, la ausencia de una materia médica homeopática específica para las plantas, incluyendo un gran número de signos y síntomas en distintas especies, impide la aplicación del principio de similitud terapéutica y, como consecuencia de ello, el tratamiento individualizado de las enfermedades y otros trastornos de las plantas. Además de la aplicación empírica de los medicamentos homeopáticos a distintos trastornos de las plantas, los estudios evidencian la eficacia de la bioterapia o isoterapia (principio de identidad terapéutica) para el manejo de las enfermedades y el desequilibrio químico y mineral a través de la administración de HD de los agentes causantes de estrés bióticos (virus, hongos, bacterias, insectos, plagas, etcétera) y abióticos (agentes tóxicos, NaCl, etcétera) que hacen que tales trastornos los neutralicen [16-20].

El principal objetivo de la presente revisión ha sido describir estudios que han evidenciado los efectos de las HD homeopáticas sobre las plantas, los cuales fueron agrupados en tablas según la clasificación de los tres grupos mencionada anteriormente. Por lo tanto, con base en criterios de calidad metodológica, describimos las líneas de investigación y experimentos más significativos, incluyendo algunos realizados en Brasil.

Materiales y métodos

Las fuentes de información sobre los estudios incluidos en la presente revisión fueron las revisiones mencionadas anteriormente [11-16]. Se seleccionaron los experimentos con la calidad metodológica más alta (*Manuscript Information Score* [Registro de Información de Documentos] (MIS, por sus siglas en inglés) – $MIS \geq 5$) publicados de 1979 en adelante. Dado que las tres revisiones anteriores analizaron artículos publicados de 1920 a 2015, para actualizar el conjunto de datos añadimos estudios publicados de 2015 a 2017 localizados a través de una búsqueda en la base de datos PubMed usando las palabras clave “homeopatía” Y “planta”; “homeopatía” Y “agricultura”. También describimos algunas iniciativas brasileñas para la investigación homeopática sobre las plantas.

Resultados

Los artículos que cumplieron con los criterios de inclusión ($MIS \geq 5$) se clasificaron en tres grupos principales (plantas sanas, fitopatología y estrés abiótico). Los datos correspondientes se sintetizaron y describieron en tablas individuales. (Tablas 1, 2 y 3, respectivamente).

Tabla 1. Principales estudios sobre el efecto de las diluciones homeopáticas altas sobre plantas sanas.

Autor, año	Especie	Objetivo	Parámetros	Tratamiento	Control	Frecuencia y modo de aplicación	Efectos
Endler <i>et al.</i> , 2015 [21]	Trigo	Efecto del ácido giberélico en HD sobre el crecimiento de las plántulas en otoño vs. invierno-primavera.	Longitud del tallo.	Ácido giberélico 30x	Agua; agua potenciada	Tratamientos aplicados a placas de Petri con contenido de semillas.	En todos los experimentos en otoño, el ácido giberélico 30x redujo** el crecimiento de las plántulas. Los resultados para invierno-primavera fueron inconsistentes.
Majewsky <i>et al.</i> , 2014 [22]	Lenteja de agua gibosa (<i>Lemna gibba</i>)	Efecto del ácido giberélico en HD sobre el crecimiento de las plántulas.	Velocidad de crecimiento.	Ácido giberélico 14x a 30x	Agua; agua potenciada	Las plántulas fueron mantenidas en vidrio Becker con solución nutritiva y 1 tratamiento.	Incremento** de la velocidad de crecimiento con algunas HD; la etapa de desarrollo de la planta parece influir en la respuesta al tratamiento.
Hribar-Marko <i>et al.</i> , 2013 [23]	Trigo	Ver si el pre-tratamiento de las semillas con ácido giberélico en dosis molecular incrementa el efecto del ácido giberélico en HD sobre el crecimiento de las plántulas.	Longitud de las plántulas.	Las semillas fueron tratadas previamente con ácido giberélico en tratamiento con dosis molecular (10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3}); con ácido giberélico 30x	Agua; agua potenciada	Aplicación de 2 ml de pre-tratamiento en placas de Petri con contenido de semillas; 4 h después, aplicación de 4 ml de tratamientos.	En el grupo pre-tratado con agua, el ácido giberélico 30x redujo** el crecimiento de las plántulas. En los grupos que recibieron ácido giberélico en dosis molecular, a menor concentración correspondió un efecto mayor de las HD para reducir el crecimiento de las plántulas.
Kiefer <i>et al.</i> , 2012 [24]	Trigo	Efecto del ácido giberélico en HD sobre la germinación de las semillas.	Semillas de trigo en invierno.	Ácido giberélico 30x	Agua; agua potenciada	Tratamientos aplicados a placas de Petri con contenido de semillas.	El ácido giberélico 30x redujo** la velocidad de germinación en los experimentos de 2009-2010; sin diferencia en 2011. Esta divergencia podría deberse a una menor viabilidad de las semillas y a la estación del año.
Endler <i>et al.</i> , 2011 [25]	Trigo	Efecto del ácido giberélico en HD sobre el crecimiento de las plántulas en las distintas estaciones del año.	Longitud de la plántula.	Ácido giberélico 30x	Agua; agua potenciada	Tratamientos aplicados a placas de Petri con contenido de semillas.	El ácido giberélico 30x redujo** el crecimiento de las plántulas. Mejor efecto en otoño. Las causas de la diferencia podrían ser una menor viabilidad de las semillas, la estación del año y la temperatura.
Pfleger <i>et al.</i> , 2011 [26]	Trigo	Efecto del ácido giberélico en HD sobre el crecimiento de las plántulas.	Longitud de la plántula.	Ácido giberélico 30x	Agua; agua potenciada	Los tratamientos se aplicaron a placas de Petri que contenían semillas.	El ácido giberélico redujo** el crecimiento de las plántulas.

Santos <i>et al.</i> , 2011 [27]	<i>Verbena gratissima</i> .	Efecto de Phosphorus sobre el crecimiento de la planta y concentración del aceite esencial.	Parámetros de crecimiento y contenido de aceite esencial.	Phosphorus 5cH, 6cH, 9cH, 12cH, 15cH, 18cH, 21cH, 24cH, 27cH, 30cH	Agua; Solución hidro-alcohólica.	Tratamientos aplicados 3 veces por semana, 100ml por florero, durante 3 meses.	Algunas HD, especialmente 9cH, incrementaron** la altura de la planta y rama y la masa seca de las hojas; incremento de la producción de aceite esencial.
Scherr <i>et al.</i> , 2009 [28]	Lenteja de agua gibosa (<i>Lemna gibba</i>).	Influencia de HD.	Velocidad de crecimiento.	Ácido giberélico, <i>Argentum nitricum</i> , quinetina y <i>Lemna minor</i>	Agua; agua potenciada.	Plantas seleccionadas por número similar de hojas y tamaño; mantenidas en vidrio Becker con tratamientos.	El ácido giberélico 15d, 17d, 18d, 23d y 24d redujo** la velocidad de crecimiento.
Sukul <i>et al.</i> , 2009 [29]	Quim-bombó.	Influencia de los reguladores de plantas (CCC, cloruro de clorocolina; MH, hidracida maleica) sobre el desarrollo de las plantas.	Crecimiento y variables fisiológicas.	CCC 30c, CCC 200c, CCC (con nanopartículas de cobre) 30c y MH 30	Solución hidro-alcohólica potenciada.	Rociado en hojas del tratamiento diluido 1:500, dos veces al día, 2 días.	Todos los tratamientos incrementaron** el crecimiento de las plantas, contenido de clorofila, cantidad de proteína y de agua en las hojas; CCC30c con nanopartículas de cobre fue más efectivo que CCC30c.
Baumgartner <i>et al.</i> , 2008 [30]	Chicharo enano.	Efecto del ácido giberélico en HD sobre el crecimiento de las plántulas.	Longitud del brote.	Ácido giberélico 17d y 18d	Agua; agua potenciada.	Semillas sumergidas en los tratamientos 24 h.	El ácido giberélico 17d mejoró** el crecimiento de las semillas cosechadas en 1997.
Sukul <i>et al.</i> , 2008 [31]	Guandú.	Efectos sobre el crecimiento de las plantas.	Crecimiento y variables fisiológicas.	CCC 30c, CCC 200c, CCC (con nanopartículas de cobre) 30c y MH 30	Solución hidro-alcohólica potenciada.	Rociado en hojas del tratamiento diluido 1:500, 8 días.	Todos los tratamientos incrementaron** el crecimiento de las plantas, clorofila, contenido de proteína y azúcar.
Scherr <i>et al.</i> , 2007 [32]	Lenteja de agua gibosa (<i>Lemna gibba</i>).	Efectos de la HD sobre la velocidad de crecimiento.	Velocidad de crecimiento.	<i>Argentum nitricum</i> , sulfato de cobre, ácido giberélico, ácido 3-indolacético, quinetina, lactosa, <i>Lemna minor</i> , jasmonato de metilo, metoxurón, <i>Phosphorus</i> , nitrato de potasio y <i>Sulphur 14d-30d</i>	Agua; agua potenciada.	Plantas homogéneas (en número de hojas y tamaño) se colocaron en vidrio Becker con solución nutritiva; se añadieron entonces 46.2 ml de tratamientos.	<i>Argentum nitricum</i> 24d, 28d, 29d; quinetina 14d, 16d, 20d, 26d, 27d, 30d; <i>Phosphorus</i> 21d, 25d, 29d influyeron** en la velocidad de crecimiento a todo lo largo del periodo de evaluación.
Baumgartner <i>et al.</i> , 2004 [33]	Chicharo enano.	Efecto de las hormonas de la planta en las HD sobre el crecimiento de las plántulas.	Longitud de la plántula.	Ácido giberélico, quinetina, auxina, ácido abscisico 12d a 30d	Agua; agua potenciada.	Semillas sumergidas 24 horas en los tratamientos y colocadas para su germinación.	El ácido giberélico 13d, 15d, 17d, 23d; quinetina 19d incrementaron** el crecimiento de las plántulas.
Chapman 2004 [34]	Lechuga.	Efecto de los medicamentos homeopáticos sobre el crecimiento de las plantas.	Tamaño y peso de las plantas.	<i>Sulphur</i> y <i>Silicea</i> en HD	Agua potenciada.	Tratamientos aplicados con plantas en la tierra	<i>Sulphur</i> y <i>Silicea</i> 1LM influyeron** en el desarrollo de las plantas.
Andrade <i>et al.</i> , 2001 [35]	<i>Justicia pectoralis</i> Jacq.	Efecto de las HD sobre el crecimiento de <i>J. pectoralis</i> , producción de cumarina y campo electro-magnético.	Variables de crecimiento, producción de cumarina, campo electro-magnético.	<i>J. pectoralis</i> , cumarina, guaco, <i>Phosphorus</i> , <i>Sulphur</i> , <i>Arnica montana</i> , ácido húmico 3cH	70% etanol; 70% etanol 3cH	Rociado semanal (9) de 2.65 ml/planta de solución (10 gotas/l de agua).	<i>J. pectoralis</i> , ácido húmico, <i>Arnica Sulphur</i> y <i>Phosphorus</i> 3cH incrementaron** la producción de cumarina

Brizzi et al., 2000 [36]	Trigo	Efecto de <i>Arsenicum album</i> sobre la germinación de las semillas	Número de semillas no germinadas	<i>Arsenicum album</i> (As ₂ O ₃) 23d a 45d	Agua; agua potenciada	Los tratamientos fueron aplicados a placas de Petri con contenido de semillas.	HD 30d, 35d, 40d, 42d, 45d incrementaron** la germinación de las semillas.
Betti et al., 1994 [37]	Trigo	Efecto de <i>Arsenicum album</i> sobre la germinación.	Velocidad de germinación.	<i>Arsenicum album</i> (As ₂ O ₃) 23d, 25d, 30d, 35d, 40d, 45d	Agua; agua 30d	Los tratamientos fueron aplicados a placas de Petri con contenido de semillas.	HDs 40d y 45d incrementaron** la germinación de las semillas
Pongratz y Endler, 1994 [38]	Trigo	Efecto del nitrato de plata en las HD sobre la germinación y desarrollo de las plántulas.	Tamaño de las plántulas; velocidad de germinación.	Nitrato de plata 24d	Agua; Agua dinamizada	Semillas sumergidas en los tratamientos.	El nitrato de plata 24d mejoró el desarrollo de las plántulas.
Endler y Pongratz, 1991 [39]	Violeta africana	Efecto del ácido indolbutírico sobre el desarrollo de las plantas.	Enraizamiento y desarrollo de nuevas hojas.	Ácido indolbutírico 33d	Agua potenciada	Planta sumergida	Mejoramiento del enraizamiento.
Pongratz, 1990 [40]	Trigo	Efecto del nitrato de plata en la germinación y desarrollo de las plántulas.	Longitud de plántula; velocidad de germinación.	Nitrato de plata 24d	Agua potenciada	Semillas sumergidas	Se incrementó** el desarrollo de las plántulas.
Noirét y Claude, 1979 [41]	Trigo	Efecto del sulfato de cobre en las HD sobre la germinación y el crecimiento de las plántulas.	Peso en fresco y seco	CuSO ₄ 5c, 7c y 9c	Agua; agua potenciada	Semillas sumergidas	Se redujeron** las variables analizadas

** Diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 2. Principales estudios sobre el efecto de las diluciones homeopáticas altas en modelos fitopatológicos.

Autor, año	Especie	Objetivos	Parámetros	Tratamiento	Controles	Frecuencia y modo de aplicación	Efectos
Shah-Rossi et al., 2009 [42]	<i>Arabidopsis thaliana</i>	Efecto de las HD sobre plantas infectadas con <i>Pseudomonas syringae</i> .	Tasa de infección de las hojas.	30 sustancias 30d	Agua; agua potenciada	Plantas completamente sumergidas de forma invertida durante 30 segundos en 20 ml de tratamientos; 1.5 ml de solución de inmersión aplicada en gotas al centro de cada roseta de planta, de donde escurre a la tierra; el resto se añadió a solución de riego.	El Biplantol redujo la infección**
Datta, 2006 [43]	Mora	Efecto de <i>Cina maritima</i> sobre la enfermedad de nudos-agallas de la mora.	Crecimiento y variables de la infección.	<i>Cina</i> 200c y <i>Cina</i> TM antes y después de la inoculación	90% Solución hidro-alcohólica	Las plantas fueron rociadas 4 veces, cada 3 días, con 10 ml de tratamiento; <i>Cina</i> TM diluida 1:40 <i>Cina</i> 200c 1:20.	Los tratamientos incrementaron** la longitud y peso de ramas y raíces frescas, el número de hojas/planta y área foliar; y redujeron** el número de agallas /planta; el tratamiento antes de la inoculación fue más eficaz.
Sukul et al., 2006 [44]	Quingombó	Efecto de los medicamentos homeopáticos sobre plantas infectadas con el nematodo <i>Meloidogyne incognita</i> .	Número de agallas en raíces y población de nematodos.	<i>Cina</i> 30c, Santonina 30c	Agua; Solución hidro-alcohólica 30c	Rociado durante 10 días, comenzando 7 días después de la inoculación. Cada planta recibió 5-10 ml de tratamiento diluido en agua 1:1000.	Los tratamientos redujeron** el número de agallas en raíz y población de nematodos; e incrementaron la población en tierra

Betti et al., 2003 [45]	Tabaco	Efecto de As ₂ O ₃ sobre plantas de tabaco inoculadas con el virus del mosaico del tabaco.	Lesiones por hipersensibilidad.	As ₂ O ₃ 5d, 45d, 5cH y 45cH	Agua; agua potenciada	10 discos de la 3ª ó 4ª hoja inoculada de cada planta se colocaron en placas de Petri con 15 ml de tratamientos.	HD decimal, 45d en particular, redujo **el número de lesiones por hipersensibilidad.
Sukul et al., 2001 [46]	Jitomate	Efecto de <i>Cina maritima</i> en HD sobre <i>Meloidogyne incognita</i> .	Número de agallas en raíces y población de nematodos.	<i>Cina</i> 200c y 1000c	Glóbulos impregnados con 90% solución hidro-alcohólica.	Rociado de hojas de 10 ml/planta de tratamientos (glóbulos 7.2 mg/ml agua destilada), una vez al día, 10 días	<i>Cina</i> 200c redujo** el número de agallas /planta; ambas HD redujeron** la población de nematodos en raíz.
Sukul y Sukul 1999 [47]	Caupí	Efecto de <i>Cina maritima</i> sobre <i>Meloidogyne incognita</i> .	Número de agallas; población de nematodos.	<i>Cina</i> 1000c	Glóbulos impregnados con 90% solución hidro-alcohólica.	Rociado de hojas.	Reducción del número de agallas y población de nematodos en tierra y raíz.

** Diferencia estadísticamente significativa. TM: tintura madre

Tabla 3. Principales estudios sobre el efecto de las diluciones homeopáticas altas en modelos de estrés abiótico.

Autor, año	Especie	Objetivos	Parámetros	Tratamiento	Controles	Frecuencia y modo de aplicación	Efectos
Brizzi et al., 2011 [48]	Trigo	Efecto de <i>Arsenicum album</i> 45d sobre la germinación de semillas previamente expuestas a As ₂ O ₃	Velocidad de germinación.	<i>Arsenicum album</i> 45d	Agua destilada; agua destilada 45d	Las semillas fueron expuestas a As ₂ O ₃ 30 min y enjuagadas (60 min) con agua antes de los tratamientos, calentadas 30 min a 20, 40, 70 y 100°C (5 min).	<i>Arsenicum</i> 45d mejoró** la germinación de las semillas; la eficacia no cambió con el calentamiento a 40 °C, aunque se redujo a 100 °C.
Jager et al., 2011 [49]	Lemna gibba	11 sustancias en HD sobre el crecimiento de las plantas después de la exposición a As ₂ O ₃	Número y área foliar; color de hojas.	<i>Arsenicum album</i> , nosode, ácido giberélico, arsénico y otras sustancias en distintas diluciones	Agua; agua de sucusión	Exposición a As ₂ O ₃ 48 h (intoxicación); las plantas fueron transferidas entonces a otros contenedores con tratamientos.	<i>Arsenicum album</i> y nosode incrementaron** la velocidad de crecimiento de las plantas.
Jager et al., 2010 [50]	Lemna gibba	Efecto de 3 sustancias en HD sobre el crecimiento de las plantas después de la exposición a As ₂ O ₃	Área foliar.	<i>Arsenicum album</i> , nosode y ácido giberélico en distintas diluciones	Agua; agua potenciada	Exposición a As ₂ O ₃ 48 h (intoxicación); las plantas fueron transferidas entonces a otros contenedores con tratamientos.	<i>Arsenicum album</i> y nosode incrementaron** la velocidad de crecimiento de las plantas.
Lahnstein et al., 2009 [51]	Trigo	Efecto de <i>Arsenicum album</i> en HD sobre la germinación de las semillas expuestas a As ₂ O ₃ y el crecimiento de las plántulas.	Crecimiento del brote.	<i>Arsenicum album</i> 45d	Agua destilada; agua destilada 45x	Semillas expuestas a As ₂ O ₃ 30 min, enjuagadas con agua (60 min) y con aplicación de 3.3 ml de tratamiento.	Reducción** del crecimiento de las plántulas.
Binder et al., 2005 [52]	Trigo	Efecto de <i>Arsenicum album</i> sobre semillas expuestas a As ₂ O ₃	Crecimiento de las plántulas.	<i>Arsenicum album</i> 45d	Agua destilada; Agua destilada 45d	Semillas expuestas a 0.1% As ₂ O ₃ 30 min, enjuagadas con agua (60 min); los tratamientos se colocaron en placas de Petri con contenido de semillas.	Reducción** del crecimiento de las plántulas.

Brizzi et al., 2005 [53]	Trigo	Efecto de As_2O_3 en HD sobre el crecimiento de plantas expuestas a dosis subletal de As_2O_3	Longitud de las plántulas.	As_2O_3 5d, 15d, 25d, 35d and 45d	Agua destilada; agua destilada potenciada; diluida, no agitada As_2O_3	Semillas expuestas a As_2O_3 30 min, enjuagadas con agua (60 min) y con aplicación de 3,2 ml de tratamientos.	As_2O_3 45d incrementó ** el crecimiento de las plántulas.
Brizzi et al., 2000 [54]	Trigo	Efecto de <i>Arsenicum album</i> sobre la germinación de semillas expuestas a As_2O_3	Velocidad de germinación.	As_2O_3 30d, 40d, 42d, 45d	Agua destilada; Agua destilada potenciada; diluida, no agitada As_2O_3	Semillas expuestas a 0.1% As_2O_3 30 min, enjuagadas con agua (60 min); los tratamientos se colocaron en placas de Petri con contenido de semillas.	As_2O_3 40d, 42d y 45d mejoraron** la germinación de las semillas expuestas o no a As_2O_3 ; As_2O_3 diluido no tuvo efecto sobre la germinación.
Betti et al., 1997 [55]	Trigo	Efecto de <i>Arsenicum album</i> 45d sobre semillas expuestas a As_2O_3	Crecimiento de brote y raíz.	<i>Arsenicum album</i> 45d	Agua destilada	Aplicación única de 3,2 ml de tratamientos por contenedor.	Incremento del 24%** del crecimiento de brote.

** Diferencia estadísticamente significativa.

Discusión

Las revisiones recientes sobre el efecto de las HD homeopáticas en plantas [11-13] realizadas hasta 2011, analizaron 167 estudios experimentales descritos en 157 artículos. Estas revisiones fueron realizadas por el mismo grupo de autores, quienes aplicaron una escala específica (MIS) para evaluar la calidad metodológica de los estudios. Se atribuyeron puntajes (0 a 2) a 5 elementos: diseño del experimento; materiales; instrumentos de medición; técnicas de potenciación; y tipo de controles.

En relación con los 167 estudios experimentales analizados, la evaluación global [16] mostró que 84 (50%) incluía análisis estadístico y 48 (29%) logró el mínimo puntaje requerido ($MIS \geq 5$) para la interpretación adecuada de los resultados. 29 estudios (17%) utilizaron controles adecuados para detectar efectos específicos de las HD homeopáticas. Estos estudios encontraron efectos significativos con HD superiores al número de Avogadro. 10 estudios (6%) utilizaron sistemáticamente controles negativos (grupo de placebo).

Entre 48 estudios experimentales con $MIS \geq 5$, el trigo fue la especie utilizada con mayor frecuencia (23 estudios), seguido por el chícharo enano y la lenteja de agua gibosa (3 estudios cada uno). Los agentes homeopáticos utilizados con mayor frecuencia fueron: nitrato de plata (9 estudios), arsénico (8 estudios), ácido giberélico (6 estudios) y *Cina maritima* (4 estudios). Se sometieron a prueba distintas

HD. No se encontró relación lineal entre el nivel de HD y la dimensión del efecto. Algunos estudios aplicaron una amplia variedad de HD al mismo modelo experimental. Los resultados mostraron que algunas HD se encontraban activas, mientras que otras no lo estaban. En plantas sanas, algunas HD mejoraron la germinación, mientras que otras la inhibieron, lo cual evidencia el efecto bifásico de las distintas concentraciones [16,36].

El análisis de las revisiones [16] mostró que, de entre 86 estudios realizados con plantas sanas [11], 43 (50%) incluyeron análisis estadístico; 29 (34%) presentaron $MIS \geq 5$; 15 (17%) utilizaron controles adecuados; y 5 (6%) emplearon sistemáticamente controles negativos [28,30,32,33]. Entre los 44 estudios que sometieron a prueba modelos fitopatológicos [12], 19 (43%) incluyeron análisis estadístico; 6 (7%) presentaron $MIS \geq 5$; 6 (7%) usaron controles adecuados; y 1 (2%) empleó sistemáticamente controles negativos [42]. De entre 37 estudios con plantas expuestas a estrés abiótico [13], 22 (68%) incluyeron análisis estadístico; 13 (35%) presentaron $MIS \geq 5$; 8 (22%) usaron controles adecuados; y 4 (11%) hicieron un uso sistemático de controles negativos [48,50-52].

Para evaluar la reproducibilidad de los experimentos homeopáticos en plantas, que podrían confirmar la validez de los resultados aislados, revisiones recientes [14,15] agruparon los estudios conforme a su línea de investigación. Entre los modelos con plantas sanas, destacan los experimentos correspondientes a las líneas de investigación 'plántulas de

trigo y nitrato de plata' [9,38,40,56,57], 'chícharo enano y ácido giberélico' [30,33], 'crecimiento de plántulas/tallo de trigo y ácido giberélico' [21-23,25,26] y 'plántulas de trigo/germinación y ácido giberélico' [24,58]. Entre los modelos con plantas expuestas a estrés abiótico y después del tratamiento, predominaron los experimentos de 'intoxicación de plántulas de trigo con arsénico y *Arsenicum album*' [48,53-55,59].

En la primera revisión de estudios de HD sobre las plantas, en 1984, Scofield [10] llamó la atención hacia errores metodológicos en el diseño y desarrollo de los estudios entre los experimentos analizados, incluyendo: tamaño de muestra inadecuado; ausencia de análisis estadístico; ausencia de descripción detallada de los métodos (selección y preparación de medicamentos, dosis, modo de aplicación, etcétera) o controles; ausencia de doble ciego; reproducibilidad y control inadecuado de los experimentos; y medidas de resultados inadecuadas, entre otros.

Además de los errores mencionados anteriormente, corregidos fácilmente observando rigurosamente los supuestos del método científico, aspectos intrínsecos a la homeopatía dificultan la sistematización y mejoramiento de los experimentos, como la complejidad inherente a la selección de medicamentos individualizados y la aplicación de HD. Sin embargo, el análisis de los estudios publicados en décadas pasadas ha evidenciado un salto cualitativo en la investigación realizada con HD homeopáticas en plantas, incluyendo sugerencias para el mejoramiento del diseño, desarrollo y descripción de este tipo de experimentos [17,60-64].

Aunque el uso sistemático de controles negativos y la reproducibilidad deben ser los componentes habituales de los estudios futuros con HD homeopáticas en plantas, para asegurar la estabilidad del sistema, excluir resultados positivos falsos y confirmar la validez de los resultados, algunos aspectos podrían obstaculizar su reproducibilidad interna o externa, tal y como los siguientes: parámetros relevantes que no pueden controlarse; medidas de resultados inadecuadas; e irreproducibilidad inherente. Muchos resultados positivos falsos podrían relacionarse con las muestras, ser resultado de contaminación, desviación sistemática o variaciones aleatorias del diseño experimental, pudiendo ser erróneamente interpretados como efectos del tratamiento [14,15].

Según Baumgartner [17,60,65], la reproducibilidad de los experimentos homeopáticos es una cuestión compleja, como función de los muchos fac-

tores involucrados, para lo que se requiere de aproximaciones interactivas.

Como se ha mencionado anteriormente, debemos enfatizar una vez más la necesidad de que los investigadores trabajen conjuntamente en torno a la producción de una materia médica homeopática específica para las plantas, un proyecto lanzado en Brasil en 2003 [5-8,20,66,67]. La disponibilidad de dicha materia médica es requisito indispensable para la selección de medicamentos individualizados para el tratamiento de distintas enfermedades y trastornos de las plantas. Esta necesidad ha sido reiterada recientemente por otros autores [13,16,22]. Dicha materia médica permitiría la aplicación del principio clásico de similitud terapéutica con base en la similitud entre los signos y síntomas desencadenados por los medicamentos homeopáticos durante los estudios patogénicos homeopáticos en plantas y los signos y síntomas presentados por la especie de planta a ser tratada. Excepto para la isoterapia – que emplea HD de patógenos para evitar y/o tratar los efectos nocivos que ellos mismos provocan (de forma análoga a la inmunización e inmunoterapia en seres humanos, respectivamente), la gran mayoría de los medicamentos utilizados para el tratamiento homeopático de las plantas son seleccionados de forma empírica y no específica (sin descripción del método de selección empleado), aunque de forma análoga a partir de los signos y síntomas descritos tradicionalmente en la materia médica (resultado de estudios patogénicos de sustancias sobre seres humanos).

Como sugerencia complementaria y reproduciendo nuestro trabajo con los fármacos modernos en la década anterior (con el objetivo de utilizarlos con base en la similitud entre los efectos adversos que inducen y los signos y síntomas de los pacientes, véase *New homeopathic medicines: use of modern drugs according to the similitude principle* [Nuevos medicamentos homeopáticos: uso de los fármacos modernos conforme al principio de similitud], (<http://www.newhomeopathicmedicines.com>) [68-73], una materia médica homeopática para plantas podría iniciar mediante el estudio, sistematización y organización de los signos y síntomas desencadenados en las plantas por las distintas sustancias utilizadas comúnmente en la práctica agrícola (minerales, pesticidas, fertilizantes, etcétera), para complementarse después con estudios patogénicos homeopáticos clásicos.

Para ilustrar la validez de este método, el estudio de Betti *et al.* [45] empleó trióxido de arsénico (As_2O_3) para reducir la severidad de la infección por el

virus del mosaico del tabaco (TMV, por sus siglas en inglés). El medicamento fue seleccionado con base en el principio de similitud terapéutica clásico, es decir, la similitud de signos y síntomas, una vez que los autores observaron que la aplicación de As_2O_3 en dosis tóxica a las hojas de tabaco provocó lesiones similares a aquellas de la hipersensibilidad inducida por TMV. Los resultados mostraron que el tratamiento homeopático con As_2O_3 en HD incrementó significativamente la resistencia de la planta a TMV, lo cual fue determinado con base en el número de lesiones de hipersensibilidad.

El grupo de Betti también logró reducir los síntomas provocados por el hongo *Alternaria brassicicola* a la coliflor con As_2O_3 35d. Este medicamento fue seleccionado con base en un estudio patogénico de 1 mM de As_2O_3 en coliflor, lo cual produjo síntomas similares a aquellos inducidos por el hongo [74].

Estudios similares realizados en Brasil detectaron similitud entre los síntomas y signos patogénicos del aceite de eucalipto sobre plantas de frijol y aquellos provocados por el hongo *Pseudocercospora griseola*, en particular el agente etiológico de la mancha foliar angular [66,75]. Los estudios sobre la reducción de la infección de las plantas de frijol con *P. griseola* aún son incipientes, pero apuntan hacia un posible control de la mancha foliar angular con aceite de eucalipto potenciado [76] a través de la activación de los mecanismos bioquímicos de la defensa de las plantas [77].

Conclusiones

El efecto de las HD homeopáticas sobre las plantas se demostró en distintos modelos experimentales con calidad metodológica satisfactoria. Estos estudios emplearon sistemáticamente controles negativos y presentaron reproducibilidad, con la consiguiente reducción de las probabilidades de arrojar resultados positivos falsos. Por lo tanto, se confirma la validez de los resultados.

Además de la confirmación del efecto de las HD sobre distintos sistemas biológicos, los resultados positivos de los experimentos homeopáticos con plantas, brindan sustento a la posibilidad del tratamiento homeopático para las enfermedades humanas, dado que los factores de la relación médico-paciente y efecto placebo – mencionados comúnmente por los escépticos para dar cuenta del mejoramiento observado en la práctica clínica homeopática – se encuentran ausentes.

No obstante los errores metodológicos de los primeros estudios, los avances en la investigación homeopática sobre las plantas realizados en décadas pasadas – como función de las ventajas propias de este modelo experimental y de un creciente interés en el uso de la homeopatía en la agroecología – apuntan a un campo de investigación prometedor para esclarecer las particularidades del mecanismo de acción de las HD homeopáticas y para ampliar el alcance de su uso terapéutico.

REFERENCIAS

1. Teixeira MZ. Scientific evidence of the homeopathic epistemological model. *Int J High Dilution Res.* 2011;10(34):46-64.
2. Teixeira MZ. Evidências científicas da episteme homeopática. *Rev Homeop.* 2011;74(1/2):33-56.
3. Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet.* 2005;366(9487):726-32.
4. Rutten L, Mathie RT, Fisher P, Goossens M, van Wassenhoven M. Plausibility and evidence: the case of homeopathy. *Med Health Care Philos.* 2013;16(3):525-32.
5. Carneiro SMTPG, Teixeira MZ. Pesquisa homeopática na agricultura: premissas básicas. *Rev Homeop.* 2003;68(1-2):63-73.
6. Garbim THS, Carneiro SMTPG, Romano EDB, Teixeira MZ. Experimentação patogénica em feijoeiro para elaboração de Matéria Vegetal Homeopática. *Rev Bras Agroecologia.* 2009;4(2):1020-4.
7. Carneiro SMTPG, Romano EDB, Pignoni E, Garbim THS, Oliveira BG, Teixeira MZ. Estudio patogénico of boric acid in bean and tomato plants. *Int J High Dilution Res.* 2011;10(34):37-45.
8. Carneiro SMTPG, Romano EDB, Pignoni E, Garbim THS, Oliveira BG, Teixeira MZ. Experimentação patogénica de ácido bórico em feijoeiro e tomateiro. *Rev Homeop.* 2011;74(1/2):1-8.
9. Kolisko L. Physiologischer und physikalischer Nachweis der Wirksamkeit kleinster Entitäten bei sieben Metallen. Dornach: Goetheanum Verlag; 1926.
10. Scofield M. Homeopathy and its potential role in agriculture - a critical review. *BAH.* 1984;2:1-50.

11. Majewsky V, Arlt S, Shah D, et al. Use of homeopathic preparations in experimental studies with healthy plants. *Homeopathy*. 2009;98(4):228-43.
12. Betti L, Trebbi G, Majewsky V, et al. Use of homeopathic preparations in phytopathological models and in field trials: a critical review. *Homeopathy*. 2009;98(4):244-66.
13. Jäger T, Scherr C, Shah D, et al. Use of homeopathic preparations in experimental studies with abiotically stressed plants. *Homeopathy*. 2011;100(4):275-87.
14. Endler P, Thieves K, Reich C, et al. Repetitions of fundamental research models for homeopathically prepared dilutions beyond 10(-23): a bibliometric study. *Homeopathy*. 2010;99(1):25-36.
15. Endler PC, Bellavite P, Bonamin L, Jäger T, Mazon S. Replications of fundamental research models in ultra high dilutions 1994 and 2015- update on a bibliometric study. *Homeopathy*. 2015;104(4):234-45.
16. Jäger T, Scherr C, Shah D, et al. The use of plant-based bioassays in homeopathic basic research. *Homeopathy*. 2015;104(4):277-82.
17. Baumgartner S. Reproductions and reproducibility in homeopathy: dogma or tool? *J Altern Complement Med*. 2005;11(5):771-2.
18. Clausen J, van Wijk R, Albrecht H. Geographical and temporal distribution of basic research experiments in homeopathy. *Homeopathy*. 2014;103(3):193-7.
19. Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução normativa nº7, 1999 (Dispõe sobre normas para a produção de produtos orgânicos vegetais e animais). Disponível em: http://bd.com.br/Media/arquivo_digital/c40fe6c4-51f3-414a-9936-49ea814fd64c.pdf. Acesso el 08/06/2017.
20. Carneiro SMTPG, Oliveira BG, Ferreira IF. Efeito de medicamentos homeopáticos, isoterápicos e substâncias em altas diluições em plantas: revisão bibliográfica. *Rev Homeop*. 2011;74(1/2):9-32.
21. Endler PC, Scherer-Pongratz W, Lothaller H, Stephen S. Trigo and ultra high diluted gibberellic acid - further experiments and re-analysis of data. *Homeopathy*. 2015;104(4):257-62.
22. Majewsky V, Scherr C, Arlt SP, et al. Reproducibility of effects of homeopathically potentised gibberellic acid on the growth of *Lemna gibba* L. in a randomised and blinded bioassay. *Homeopathy*. 2014;103(2):113-26.
23. Hribar-Marko S, Graunke H, Scherer-Pongratz W, Lothaller H, Endler PC. Prestimulation of wheat seedlings with gibberellic acid followed by application of an agitated high dilution of the same hormone. *Int J High Dilution Res*. 2013;12(42):26- 39.
24. Kiefer P, Matzer W, Schiestl S, et al. Trigo germination and highly diluted agitated gibberellic acid (10-30) – a multi researcher study. *Int J High Dilution Res*. 2012;11(39):45-59.
25. Endler PC, Matzer W, Reich C, et al. Seasonal variation of the effect of extremely diluted agitated gibberellic acid (10e-30) on wheat stalk growth: A multiresearcher study. *ScientificWorldJournal*. 2011;11:1667-78.
26. Pflieger A, Hofacker J, Scherer-Pongratz W, Lothaller H, Reich C, Endler PC. The effect of extremely diluted agitated gibberellic acid (10e-30) on wheat stalk growth – A two researcher pilot study. *Complement Ther Med*. 2011;19(3):164-9.
27. Santos FM, Monfort LEF, Castro DM, Pinto JEBP, Leonardi M, Pistelli L. Characterization of essential oil and effects on growth of *Verbena gratissima* plants treated with homeopathic phosphorus. *Nat Prod Commun*. 2011;6(10):1499-504.
28. Scherr C, Simon M, Spranger J, Baumgartner S. Effects of potentised substances on growth rate of the water plant *Lemna gibba* L. *Complement Ther Med*. 2009;17(2):63- 70.
29. Sukul N, Singh R, Sukul Chounari S, et al. Potentised drugs promote growth of Lady's finger. *Clin Exp Homeopat*. 2009;1:1-10.
30. Baumgartner S, Shah D, Schaller J, Kampf U, Thurneysen A, Heusser P. Reproducibility of dwarf pea shoot growth stimulation by homeopathic potencies of gibberellic acid. *Complement Ther Med*. 2008;16(4):183-91.
31. Sukul NC, Singh RK, Sukul Chounari S, et al. Potentized drugs enhance growth of pidgeon pea. *Environ Ecology*. 2008;26(3):1115-18.
32. Scherr C, Simon M, Spranger J, Baumgartner S. Duckweed (*Lemna gibba* L.) as a test organism for homeopathic potencies. *J Altern Complement Med*. 2007;13(9):931-7.
33. Baumgartner S, Thurneysen A, Heusser P. Growth stimulation of dwarf peas (*Pisium sativum* L.) through homeopathic potencies of plant growth substances. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2004;11(5):281-92.
34. Chapman JI, Chapman SF. A double blind, placebo controlled trial comparing the effect of LM1 potencies of sulphur and silica on lettuce plants grown in loam or sandy soil. *British Association of Homeopathic Veterinary Surgeons (BAHVS) Newsletter Autumn*. 2004;10-2.
35. Andrade FMC, Casali VWD, Devita B, Cecon PR, Barbosa LCA. Efeito de homeopatas no crescimento e na produção de cumarina em chambá (*Justicia pectoralis* Jacq.) *Rev Bras de PI Med (Botucatu)*. 2001;4(1):19-28.
36. Brizzi M, Nani D, Peruzzi M, Betti L. Statistical analysis of the effect of high dilutions of arsenic in a large dataset from a wheat germination model. *Br Homeopath J*. 2000;89(2):63-7.
37. Betti L, Brizzi M, Nani D, Peruzzi M. A pilot statistical study with homeopathic potencies of *Arsenicum album* in wheat germination as a simple model. *Br Homeopath J*. 1994;83(4):195-201.
38. Pongratz W, Endler PC. Reappraisal of a classical botanical experiment in ultra high dilution research. Energetic coupling in a wheat model. In: Endler PC, Schulte J (eds). *Ultra high dilution*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994, p. 19-26.

39. Endler PC, Pongratz W. Homeopathic effect of a plant hormone? A preliminary report. Berlin J Res Homeop. 1991;1:148-50.
40. Pongratz W, Bermardinger E, Moser M, Varga F. Die Wirkung von potenzierten Silbernitrat auf das Wachstum von Weizen. Mitteilungen des Instituts für Strukturelle Medizinische Forschung. 1990;2:3-7.
41. Noiret R, Claude M. Attenuation du pouvoir germinatif des graines de froment traitées par CuSO₄ en dilutions homeopathiques. Recherche du rapport ethanol/eau optimum lors des dilutions intermédiaires. Rev Belge Homeopath. 1979;31(3): 98-130.
42. Shah-Rossi D, Heusser P, Baumgartner S. Homeopathic treatment of Arabidopsis thaliana plants infected with Pseudomonas syringae. ScientificWorldJournal. 2009;9:320-30.
43. Datta SC. Effects of Cina on root-knot disease of mulberry. Homeopathy. 2006;95(2):98-102.
44. Sukul NC, Ghosh S, Sukul A, Sinhababu SP. Amelioration of root-knot disease of Lady's finger plants by potentized Cina and Santonin. Homeopathy. 2006;95(3):144-7.
45. Betti L, Lazzarato L, Trebbi G, et al. Effects of homeopathic arsenic on tobacco plant resistance to tobacco mosaic virus. Theoretical suggestions about system variability, based on a large experimental data set. Homeopathy. 2003;92(4):195-202.
46. Sukul NC, Sinhababu SP, Datta SC, Nandi B, Sukul A. Nematotoxic effect of Acacia auriculiformis and Artemisia nilagirica against rootknot nematodes. Alleopathy J. 2001;8(1):65-71.
47. Sukul NC, Sukul A. Potentized Cina reduced root-knot disease of cowpeas. Environment Ecol. 1999;17:269-73.
48. Brizzi M, Elia V, Trebbi G, Nani D, Peruzzi M, Betti L. The efficacy of ultramolecular aqueous dilutions on a wheat germination model as a function of heat and aging-time. Evid Based Complement Alternat Med. 2011;2011:696298.
49. Jäger T, Scherr C, Simon M, Heusser P, Baumgartner S. Development of a test system for homeopathic preparations using impaired duckweed (Lemna gibba L.). J Altern Complement Med. 2011;17(4):315-23.
50. Jäger T, Scherr C, Simon M, Heusser P, Baumgartner S. Effects of homeopathic Arsenicum album, nosode, and gibberellic acid preparations on the growth rate of arsenic-impaired duckweed (Lemna gibba L.). ScientificWorldJournal. 2010;10:2112-29.
51. Lahnstein L, Binder M, Thurneysen A, et al. Isopathic treatment effects of Arsenicum album 45X on wheat seedling growth—further reproduction trials. Homeopathy. 2009;98(4):198-207.
52. Binder M, Baumgartner S, Thurneysen A. The effects of a 45x Potency of Arsenicum album on wheat seedling growth - a reproduction trial. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd. 2005;12(5):284-91.
53. Brizzi M, Lazzarato L, Nani D, Borghini F, Peruzzi M, Betti L. A biostatistical insight into As₂O₃ high dilution effects on the rate and variability of wheat seedling growth. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd. 2005;12(5):277-83.
54. Brizzi M, Nani D, Peruzzi M, Betti L. Statistical analysis of the effect of high dilutions of arsenic in a large dataset from a wheat germination model. Br Homeopath J. 2000;89(2):63-7.
55. Betti L, Brizzi M, Nani D, Peruzzi M. Efecto de high dilutions of Arsenicum album on wheat seedlings from seed poisoned with the same substance. Br Homeopath J. 1997;86(2):86-9.
56. Pongratz W, Nogrask A, Endler PC. Highly diluted agitated silver nitrate and wheat seedling development. Effect kinetics of a process of successive agitation phases. In: Schulte J, Endler PC (eds). Fundamental research in ultra high dilution and homeopathy. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers;1998, p. 155-87.
57. Scherer-Pongratz W, Endler PC, Lothaller H, Stephen S. Wheat and ultra high diluted silver nitrate - further experiments and re-analysis of data. Homeopathy. 2015;104(4):246-9.
58. Hartung H, Schiestl S, Matzer W, Endler PC. Wheat germination (20 hrs) and extremely diluted gibberellic acid (10e-30): explorative experiments on a fundamental homeopathy research model. Eur J Integr Med. 2010;2:224-5.
59. Nani D, Brizzi M, Lazzarato L, Betti L. The role of variability in evaluating ultra high dilution effects: considerations based on plant model experiments. Forsch Komplementmed. 2007;14(5):301-5.
60. Baumgartner S. The state of basic research on homeopathy. In: Albrecht H, Witt C (eds). New directions in homeopathy research: advice from an interdisciplinary conference. Essen: KVC-Verlag; 2009.
61. Witt C. Problems of previous research and suggestions for future research - results of the consensus process. In: Albrecht H, Witt C (eds). New directions in homeopathy research: advice from an interdisciplinary conference. Essen: KVC-Verlag; 2009.
62. Stock-Schroer B, Albrecht H, Betti L, et al. Reporting experiments in homeopathic basic research (REHBaR) - a detailed guideline for authors. Homeopathy. 2009;98(4):287-98.
63. Stock-Schroer B, Albrecht H, Betti L, et al. Reporting experiments in homeopathic basic research-description of the checklist development. Evid Based Complement Alternat Med. 2011;2011:639260.
64. Stock-Schroer B. Reporting experiments in homeopathic basic research (REHBaR). Homeopathy. 2015;104(4):333-6.
65. Baumgartner S, Shah D, Schaller J, Kampfer U, Thurneysen A, Heusser P. Reproducibility of dwarf pea shoot growth stimulation by homeopathic potencies of gibberellic acid. Complement Ther Med. 2008;16(4):183-91.
66. Carneiro SMTPG. Experimentação patogenética para elaboração da matéria médica homeopática das plantas In: Carneiro SMTPG (ed.). Homeopatia: princípios e aplicações na agroecologia. Londrina: IAPAR; 2011, p. 183-94.

67. Carneiro SMTPG, Teixeira MZ. Matéria médica homeopática das plantas: boro, manganês e zinco. In: Carneiro SMTPG (ed.). Homeopatia: princípios e aplicações na agroecologia. Londrina: IAPAR; 2011, p. 195-234.
68. Teixeira MZ. Homeopathic use of modern medicines: utilisation of the curative rebound effect. *Med Hypotheses*. 2003;60(2):276-83.
69. Teixeira MZ. New homeopathic medicamentos: use of modern drugs according to the principle of similitude. *Homeopathy*. 2011;100(4):244-52
70. Teixeira MZ. 'New Homeopathic Medicamentos' database: A project to employ conventional drugs according to the homeopathic method of treatment. *Eur J Integr Med*. 2013;5(3):270-8.
71. Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Protocol of randomized controlled trial of potentized estrogen in homeopathic treatment of chronic pelvic pain associated with endometriosis. *Homeopathy*. 2016;105(3):240-9.
72. Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Potentized estrogen in homeopathic treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;211:48-55.
73. Teixeira MZ. Therapeutic use of the rebound effect of modern drugs: "New homeopathic medicines". *Rev Assoc Med Bras*. 2017;63(2):100-8.
74. Trebbi G, Nipoti P, Bregola V, Brizzi M, Dinelli G; Betti L. Ultra high diluted arsenic reduces spore germination of *Alternaria brassicicola* and dark leaf spot in cauliflower. *Hortic Brazil*. 2016;34(3):318-25.
75. Oliveira JSB, Carneiro SMTPG, Schwan-Estrada KRF, Mesquini RM, Bonato CM, Romano EDB. Patogenesis do óleo essencial e homeopatia de *Eucalyptus citriodora* em plantas de feijão (*Phaseolus vulgaris*). *Rev Bras Plantas Med*. 2013;15(4):734-41.
76. Carneiro SMTPG, Romano EDB, Souza MLV. Efeito do óleo de eucalipto dinamizado sobre a severidade da mancha angular o feijoeiro In: Anais: 6º Congresso Nacional de Extensão Universitária. Londrina: UNOPAR, 2012.
77. Oliveira JSB, Maia AJ, Schwan-Estrada KRF, Bonato CM, Carneiro SMTPG, Picoli MHS. Activation of biochemical defense mechanisms in bean plants for homeopathic preparations. *Afri J Agric Res*. 2014;9(11):971-81.

Investigación clínica en homeopatía: Revisiones sistemáticas y estudios clínicos aleatorizados

Silvia Waisse*

*¹MD, BC en homeopatía, Asociación Médica Homeopática de São Paulo (APH); PhD, profesor, Programa de posgrado en Historia de la Ciencia, Pontificia Universidad Católica de São Paulo (PUC-SP); miembro, Cámara Técnica de Homeopatía, Consejo Médico Regional del Estado de São Paulo (CREMESP), Brasil. Correo: dr.silvia.waisse@gmail.com

Resumen

Antecedentes: Se considera que las revisiones sistemáticas y estudios clínicos aleatorizados (RCT) presentan el nivel de evidencia más alto. **Objetivo:** Realizar una revisión descriptiva de las revisiones sistemáticas y estudios clínicos controlados aleatorizados (RCT, por sus siglas en inglés) sobre la efectividad y eficacia de la homeopatía. **Métodos:** Los datos del reporte publicado por la Liga Medicorum Homeopathica Internationalis (LMHI) en 2014 fueron actualizados mediante una búsqueda en la base de datos PubMed. **Resultados:** Se localizaron 7 revisiones sistemáticas con meta-análisis, 6 de las cuales concluyeron que los efectos de la homeopatía no son compatibles con el efecto placebo; sólo una revisión sistemática llegó a la conclusión opuesta, aunque fue severamente criticado debido a sus errores metodológicos. Un total de 19 RCT fueron publicados a lo largo del periodo analizado. El 84.2% tuvo por lo menos un resultado positivo. **Conclusiones:** Con base en las evidencias disponibles del más alto nivel, no es posible afirmar que los efectos de la homeopatía son exclusivamente un efecto placebo. Por el contrario, se han detectado efectos específicos en varios estudios.

PALABRAS CLAVE:

Homeopatía; Eficacia; Efectividad; Revisión sistemática; Meta-análisis; Estudios controlados aleatorizados.

Abstract

Background: Systematic reviews and randomized clinical trials (RCT) are considered to have the highest level of evidence. **Aim:** To perform a descriptive review of systematic reviews and RCT on the effectiveness and efficacy of homeopathy. **Methods:** Data from the report published by Liga Medicorum Homeopathica Internationalis (LMHI) in 2014 were updated by means of a search conducted in database PubMed. **Results:** 7 systematic reviews with meta-analysis were located, 6 of them concluded that the effects of homeopathy are not compatible with placebo effect; only 1 systematic review arrived to the opposite conclusion, but was severely criticized due

*to methodological flaws. A total of 19 RCT were published along the analyzed period; 84.2% had at least one positive outcome. **Conclusions:** Based on the available evidences of the highest level it is not possible to assert that the effects of homeopathic are exclusively placebo effect. On the opposite, specific effects were detected in several studies.*

KEYWORDS:

Homeopathy; Efficacy; Effectiveness; Systematic review; Meta-analysis; Randomized controlled trials.

Reedición de "Waisse S. Clinical research in homeopathy: systematic reviews and randomized clinical trials. Rev Homeopatia (São Paulo). 2017;80(3/4):121-133". Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/en/hom-12038?lang=en>

Introducción

Mientras escribíamos el presente artículo, la homeopatía era equiparada oficialmente a la medicina convencional en Suiza en términos de cobertura obligatoria. Tal decisión se tomó después de un periodo de prueba de seis años (2012-2017) de inclusión de distintas modalidades de medicina complementaria y alternativa (CAM, por sus siglas en inglés) a solicitud de la población, después de demostrarse su efectividad. De hecho, 2/3 de la población suiza votó para que CAM se incluyera en la lista de los procedimientos de atención médica pagados por el gobierno. Sin embargo, la decisión final tuvo que tomar en cuenta las objeciones de la medicina convencional, según la cual CAM es ineficaz y dañina [1].

Los investigadores encargados de evaluar la homeopatía dentro del Programa de Evaluación de la Medicina Complementaria (PEK) del gobierno suizo, se preguntaron lo siguiente: ¿Cómo producir una respuesta satisfactoria para la sociedad y al mismo tiempo cumplir con los requerimientos de la medicina científica? La respuesta fue: A través de la evaluación de la tecnología relacionada con la salud (HTA, por sus siglas en inglés), que no considera meramente la eficacia de una intervención, como lo hacen las revisiones sistemáticas y meta-análisis, sino también, y de forma más especial, su efectividad en el mundo real, adecuación, seguridad y economía, es decir, un alcance bastante más amplio y rico en información. La conclusión fue que existe suficiente evidencia de la efectividad pre-clínica (experimental) y de la eficacia clínica de la homeopatía, así como de su seguridad y economía, en comparación con la medicina convencional [1].

Resulta prudente suponer que este tipo de acercamiento es el más sensato para evaluar las intervenciones médicas. Sin embargo, estos estudios requieren de mucho tiempo (el estudio suizo recién mencionado requirió de 5 años de preparación y 2 años de ejecución) y financiamiento, que no se encuentra fácilmente disponibles. Por lo tanto, en su lugar, los investigadores buscan evidencias de efectividad y eficacia clínica, para lo cual se han desarrollado varios sistemas de evaluación. Entre éstos, uno de los sistemas más ampliamente utilizados es aquel formulado por el Centro de Oxford de Medicina Basada en Evidencias, el cual establece 5 niveles de evidencia (con algunos subniveles), en donde las revisiones sistemáticas de estudios clínicos aleatorizados

(RCT) y RCT individuales se han considerado como del nivel más alto [2]. Así las cosas, en el presente estudio analizamos las revisiones sistemáticas y RCT individuales para establecer si los efectos clínicos de la homeopatía representan o no un efecto placebo.

La fuente de referencia fue un análisis previo de los estudios publicados hasta mediados de 2014, realizado por la Liga Medicorum Homeopathica Internationalis (LMHI) [3]. Actualizamos los datos para incluir aquellos publicados de mediados de 2014 hasta la fecha a través de una búsqueda en la base de datos PubMed, sin restricciones de idioma. La búsqueda se limitó a la base de datos PubMed para facilitar el acceso a los datos para los lectores. Por la misma razón, no consideramos fuentes con menor disponibilidad, como las memorias de congresos y tesis, entre otras.

Revisiones sistemáticas con meta-análisis

Hasta el momento, se incluyen 1,015 registros en la base de datos CORE-Hom/HRI [4] correspondientes a estudios de resultados homeopáticos de cualquier naturaleza, desde estudios RCT hasta estudios observacionales. Un gran número de tales estudios se ha sometido a una revisión sistemática con meta-análisis. Desde 1991 hasta la actualidad, se han realizado 7 revisiones sistemáticas a gran escala, cuyos resultados se describen a continuación.

La primera revisión sistemática fue realizada por Kleijnen *et al.* en 1991 [5]. Estos autores analizaron estudios RCT publicados en todos los idiomas que evaluaran los resultados del tratamiento homeopático y en donde los participantes fueran asignados de forma aleatoria a grupos de intervención (homeopatía) o placebo. También se evaluó la calidad metodológica de los estudios (poniendo énfasis en la existencia de un tamaño de muestra considerable; aleatorización; doble ciego; descripción adecuada de las características de los pacientes; descripción exacta de la intervención; medidas de efectos relevantes y adecuadamente descritos; y presentación de datos de manera que los lectores puedan verificar los datos y análisis).

La búsqueda sistemática recuperó 107 estudios descritos en 96 artículos. En general, la calidad metodológica de los estudios fue baja. Por esta razón, los autores decidieron analizar sólo los artículos

con mejor calidad metodológica (puntaje $\geq 60/100$).

Catorce estudios sometieron a prueba la homeopatía clásica (tratamiento individualizado), dieciocho aplicaron un solo y único tratamiento homeopático a todos los pacientes con diagnóstico comparable, en veintiséis se prescribió más de un medicamento a cada paciente y 9 trataron de isopatía (uso del mismo agente que provoca la enfermedad sujeto a dilución y agitación).

Aunque los 42 estudios no incluyeron datos suficientes para la evaluación e interpretación de los resultados, su heterogeneidad no permitió realizar un análisis combinado. No obstante estos errores, los autores infirieron que los resultados positivos indicaban una diferencia estadísticamente significativa en relación con los principales resultados entre los grupos. Por lo tanto, concluyeron lo siguiente: “La evidencia es en gran medida positiva”; no hubo sesgo en la publicación, es decir, la revista especializada seleccionada no tenía relación con los resultados; y, finalmente, **“La cantidad de evidencia positiva incluso entre los mejores estudios nos sorprendió. Con base en esta evidencia, estaríamos listos para aceptar que la homeopatía puede ser eficaz, si tan sólo su mecanismo de acción fuera más verosímil”** (el énfasis es nuestro).

En 1996, Boissel *et al.* [6] publicaron un reporte dirigido a la Comisión de las Comunidades Europeas. Los datos fueron reanalizados en 2007 [7]. Este estudio consistió en una revisión sistemática con meta-análisis de estudios RCT sobre cualquier enfermedad, publicados o no publicados hasta junio de 1998. Los autores localizaron 118 registros, de los cuales 16 (que representaron 17 comparaciones) fueron incluidos para su análisis, sumando un total de 2,617 pacientes.

Los resultados fueron sintetizados combinando los valores p de los resultados primarios de cada estudio individual. Para las 17 comparaciones, el valor de p combinado fue de 0.000036, aunque con una reducción a un nivel sin significancia estadística ($p=0.08$) cuando los estudios de calidad más baja fueron excluidos progresivamente en el análisis de la sensibilidad. Aún así, los autores concluyeron que **“Hay cierta evidencia de que los tratamientos homeopáticos son más efectivos que el placebo”** (el énfasis es nuestro).

La siguiente revisión sistemática fue realizada por Linde *et al.* en 1997 [8]. Estos autores consideraron los estudios RCT con suficiente infor-

mación, después de la extracción de datos, para calcular los índices de resultados en ambos grupos, es decir, de intervención y placebo. Al igual que en el estudio de Kleijnen *et al.* [5], ellos también incluyeron estudios con homeopatía clásica (medicamento único individualizado), medicamento(s) para enfermedades específicas (denominada aquí 'homeopatía clínica'), combinaciones de medicamentos ('fórmulas homeopáticas complejas') e isopatía. La calidad de los estudios fue evaluada mediante la escala de Jadad (buena calidad: > 3) y una escala *ad hoc* (buena calidad: > 5).

La búsqueda sistemática localizó 186 registros, los cuales se redujeron a 89 después de la aplicación de los criterios de inclusión/exclusión. Los estudios, publicados de 1945 a 1995, tuvieron 118 participantes, en promedio, y corresponden a 24 padecimientos clínicos distintos; el 37% empleó potencias bajas (1d a 8d, 1c a 4c); el 22%, potencias medias (9d a 23d, 5c a 11c); y el 37%, diluciones altas (más de 23d ó 11c). El 29% de los estudios tuvieron una alta calidad (escalas de Jadad y *ad hoc*); el 45% de los estudios obtuvo un puntaje ≥ 3 en la escala de Jadad y el 38% \geq en la escala *ad hoc*.

El cociente global de probabilidades (OR, por sus siglas en inglés) fue 2.45 favorable para la homeopatía (intervalo de confianza del 95% – 95% CI: 2.05-2.93). Para recordar brevemente, OR = 1 significa que la exposición no influye en la probabilidad del resultado, OR > 1 significa que la exposición se asocia con una mayor probabilidad del resultado y OR < 1 significa que la exposición se asocia con una menor probabilidad del resultado [9]. A su vez, el cociente OR para los estudios con alta calidad fue de 1.66 (95% CI: 1.33-2.08), siendo los resultados claramente favorables para la homeopatía. Además, ninguno de los análisis de subgrupos o sensibilidad eliminaron la significancia estadística de los resultados. Sin embargo, el cociente OR de los estudios con resultados positivos se redujo en 27% cuando se consideró el sesgo de publicación, una vez más sin que la significancia estadística se perdiera.

Los autores concluyeron que **“Los resultados de nuestro meta-análisis no son compatibles con la hipótesis de que los efectos clínicos de la homeopatía se deben por completo al placebo”** (el énfasis es nuestro) y **“Consideramos que se justifica claramente realizar un esfuerzo serio para investigar la homeopatía a pesar de su inverosimilitud”**.

Al año siguiente, Line y Melchart publicaron una nueva revisión [10] que incluyó exclusivamente

estudios homeopáticos individualizados. Los autores consideraron estudios clínicos aleatorizados o cuasi-aleatorizados que comparaban el tratamiento homeopático individualizado con el placebo, con la ausencia de tratamiento o con otro tratamiento distinto. La calidad de los estudios fue evaluada a través de una lista de verificación y dos puntajes. Los estudios con datos suficientes se sometieron conjuntamente a meta-análisis cuantitativo.

Esta revisión analizó 32 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión; 28 involucraron la comparación con el placebo, dos con algún otro tratamiento y dos más con ambos, sumando un total de 1,778 pacientes y una calidad variable. De entre los estudios controlados con placebo, 19 contaron con datos suficientes para su inclusión en el meta-análisis, lo cual indicó que la homeopatía fue más efectiva que el placebo (proporción de ocurrencia combinada 1.62; 95% CI: 1.17-2.23). Sin embargo, cuando el análisis se restringió a los estudios con una mejor calidad, no se detectó un efecto significativo. Los autores concluyeron que **“Los resultados de los estudios clínicos aleatorizados disponibles sugieren que la homeopatía individualizada tiene un efecto que supera al placebo”** (el énfasis es nuestro).

En 2005 se publicó un meta-análisis realizado por Shang *et al.* [11] que analizó 110 estudios RTC homeopáticos (44% de homeopatía clínica, 32% de fórmulas complejas, 16% de homeopatía clásica, 1% de isopatía y 1 estudio no clasificable) coincidentes con 110 estudios RCT de medicina convencional por categoría de diagnóstico (enfermedades). En el primer y principal análisis, que incluyó a todos los estudios RCT seleccionados, un mayor número de estudios homeopáticos mostró una alta calidad metodológica (19% vs. 8%) y, en ambos grupos, los estudios con muestras más pequeñas y menor calidad metodológica reportaron efectos terapéuticos más benéficos. La heterogeneidad fue más baja entre los estudios RCT homeopáticos, lo cual no pudo ser atribuido al azar. El sesgo fue similar en ambos grupos.

Al restringir el análisis a los estudios con mejor calidad – muestra de mayor tamaño, con 8 estudios homeopáticos y 6 convencionales, el cociente OR fue de 0.88 (95% CI: 0.65 - 1.19) para los estudios RCT homeopáticos y de 0.58 (95% CI: 0.39-0.85) para aquellos de la medicina convencional – en este caso, OR < 1 fue definido como efecto benéfico. Considerando la presencia de sesgo, los autores concluyeron que **“hubo leve evidencia de un efecto específico de los remedios homeopáticos, pero evidencia fuerte de**

efectos específicos de las intervenciones convencionales. **Este hallazgo es compatible con la noción de que los efectos clínicos de la homeopatía son efectos placebo**” (el énfasis es nuestro).

Los últimos dos meta-análisis fueron encabezados por Mathie en 2014 y 2017 [12,13] e incluyeron estudios RCT con homeopatía individualizada y no individualizada, respectivamente, para estado clínico indistinto. El primero analizó 32 estudios RCT para 24 estados clínicos distintos, mientras que el último analizó 75 estudios RCT para 48 estados distintos, con una mediana $n = 43.5$ y $n = 62.5$ pacientes por estudio, respectivamente. En ambos casos, los estudios con una alta calidad metodológica fueron muy pocos: tan sólo tres en cada revisión.

En la revisión de 2014, 22 estudios RCT contaron con datos extraíbles para meta-análisis. El cociente OR combinado fue de 1.53 (95% CI: 1.22-1.91; $p < 0.01$) favorable para la homeopatía. No hubo evidencia de sesgo de publicación. En el análisis del grupo de estudios RCT con evidencia confiable, el cociente OR combinado fue de 1.98 (95% CI: 1.16-3.38; $p = 0.013$). Según los autores, los resultados indican que los **“Medicamentos prescritos en la homeopatía individualizada podrían tener efectos leves y específicos para el tratamiento”** (el énfasis es nuestro).

En la revisión de 2017, 54 estudios RCT contaron con datos extraíbles para meta-análisis. La diferencia media estandarizada (SMD, por sus siglas en inglés) general fue de -0.33 (95% CI: -0.44 a -0.21; $p < 0.001$) descendiendo a 0.16 (95% CI: -0.31 a -0.02) después del ajuste por sesgo de publicación. Vale la pena observar que la diferencia SMD es una medición del efecto utilizada cuando varios estudios evalúan un solo resultado, aunque en distintas formas, por lo que los resultados deben ser estandarizados en una escala uniforme antes de que puedan combinarse [14]. Cuando el mejoramiento se asocia con puntajes más bajos en la medida del resultado, una diferencia SMD < 0 denota qué tan eficaz es el tratamiento analizado, en comparación con el placebo y, de forma recíproca, SMD > 0 denota qué tanto menos eficaz es el tratamiento analizado en comparación con el placebo [15].

Después del ajuste por sesgo de publicación, los autores concluyeron que los resultados llevaron a **rechazar la hipótesis nula, es decir que, a lo largo de todo el rango de estados clínicos que han sido investigados, el principal resultado del tratamiento con el uso de un medicamento homeopá-**

tico no individualizado no puede distinguirse de aquel que usó placebo (el énfasis es nuestro). En el análisis de subgrupos (estudios RCT con la mejor calidad), la diferencia SMD combinada cayó a un valor no significativo: -0.18 (95% CI: -0.46 a 0.09), lo cual indica que la **homeopatía no individualizada no fue distinta al placebo con base en la evidencia confiable** (el énfasis es nuestro).

Se ha realizado un número considerable de revisiones de homeopatía para estados clínicos específicos. LMHI publicó un análisis de tales estudios hasta mediados de 2014 [3]. Las revisiones encontraron resultados favorables para la homeopatía en lo siguiente: alergias e infecciones de las vías respiratorias superiores, diarrea infantil, influenza, ileo post-operatorio, trastornos reumáticos, rinitis alérgica, vértigo y ansiedad. Este análisis se encuentra disponible en línea. Los lectores pueden tener acceso al mismo en <https://www.lmhi.org/Documents/News/lmhi-sc-framework-2014-june-15-2015.pdf> Posteriormente actualizamos los datos de 2014 a la fecha.

Boehm *et al.* [16] examinaron la literatura sobre homeopatía para la fibromialgia y localizaron 10 reportes de casos, 3 estudios observacionales, 1 estudio clínico no aleatorizado y 4 estudios RCT. Estos últimos se sometieron a meta-análisis, el cual encontró que la homeopatía fue efectiva para reducir el total de puntos sensibles (SMD: -0.42; 95% CI: -0.78 a 0.05; $p = 0.03$), la intensidad del dolor (SMD: -0.54; 95% CI: -0.97 a -0.10; $p = 0.02$) y la fatiga (SMD: -0.47; 95% CI: -0.90 a -0.05; $p = 0.03$), en comparación con el placebo. Con tal base, los autores concluyeron que hay **“base suficiente para discutir los posibles beneficios de la homeopatía para los pacientes que sufren del síndrome de fibromialgia”** (el énfasis es nuestro).

Banerjee *et al.* [17] analizaron estudios RCT que evaluaron los efectos de modalidades indistintas de tratamiento homeopático sobre la rinitis alérgica, publicados hasta diciembre de 2015. Los resultados primarios fueron los siguientes: Mejoramiento de los síntomas y puntaje global de la calidad de vida. Los autores localizaron 11 registros, 6 correspondientes a isopatía, los cuales no fueron considerados adecuados para su inclusión en el meta-análisis. La calidad general de los estudios fue baja; sólo tres estudios con calidad variable fueron incluidos para el meta-análisis. **Los resultados evidenciaron resultados favorables para la homeopatía en el mejoramiento de los síntomas nasales** (riesgo relativo – RR: 1.48; 95% CI: 1.24-1.77 y RR: 1.27; 95% CI: 1.10-1.46, respectivamente) **y oculares** (RR: 1.55; 95%

CI: 1.22-1.80 y RR: 1.37; 95%: 1.21-1.56) **en las semanas 2 y 4** (el énfasis es nuestro). Sin embargo, los autores observan que, debido a la baja calidad metodológica o a lo incierto de las evidencias, debe tenerse precaución para sacar conclusiones sólidas.

Resulta interesante que también la ocurrencia de efectos adversos del tratamiento homeopático se sometió a revisión sistemática y meta-análisis. En 2016, Stub *et al.* [18] analizaron los estudios RCT publicados de 1995 a 2011. Los autores localizaron 41 estudios, sumando un total de 6,055 pacientes; 39 estudios fueron incluidos para meta-análisis. Se reportaron efectos adversos en el 68% de los estudios (n = 28) sin diferencia significativa, en comparación con el grupo de control (OR: 0.99; 95% CI: 0.86-1.14). En otras palabras, como indicaron los autores,

se reportan comúnmente efectos adversos en estudios sobre homeopatía, en donde **la proporción de pacientes con efectos adversos es similar entre aquellos tratados con homeopatía y la medicina convencional** (el énfasis es nuestro).

Estudios clínicos controlados aleatorizados recientes

Para completar la presente descripción resumida de los estudios clínicos sobre homeopatía, describimos a continuación los estudios RCT publicados de 2014 a la fecha los que, por tal razón, no se encuentran incluidos en el reporte de LMHI (Tabla 1).

Tabla 1. Estudios RCT homeopáticos publicados desde el 2014 hasta la actualidad.

Autor/año	Modelo	Medida de resultados	Resultados
Teixeira <i>et al.</i> , 2017 [19]	Estrógeno 6cH, 18cH, 24cH vs. placebo.	Reducción de puntajes globales y parciales (escala VAS) de dolor pélvico relacionado con endometriosis, Inventario de Depresión de Beck (BDI), Inventario de Ansiedad de Beck (BAI) y calidad de vida (SF-36).	POSITIVO Reducción de puntaje global en el grupo de homeopatía (p < 0.001); reducción en los puntajes parciales para la dismenorrea (p < 0.001), dolor pélvico no cíclico (p < 0.009) y dolor cíclico del intestino (p < 0.001); el grupo de placebo no mostró mejoramiento alguno. El grupo de homeopatía presentó un mejoramiento significativo en los ámbitos de BDI y SF-36 (dolor físico, vitalidad y salud mental); el grupo placebo no mostró mejoramiento alguno.
Sorrentino <i>et al.</i> , 2017 [20]	<i>Arnica montana</i> 1000K vs. placebo.	Volumen de drenado de sangre/suero, duración del drenado, dolor percibido y hematomas, días de tratamiento después de mastectomía total de cáncer de mama.	MIXTO Reducción del sangrado y formación de seroma (p = 0.03); sin diferencia en el resto de los resultados.
Chaiet <i>et al.</i> , 2016 [21]	<i>Arnica montana</i> vs. placebo.	Extensión de la equimosis e intensidad después de rinoplastia con.	POSITIVO Los grupos de intervención presentaron una reducción del 16.2%, 39.2% y 20.4% de la extensión de la equimosis en los días 2/3, 7 y 9/10 después de cirugía, con significancia estadística para el día 7 (p = 0.097); la intensidad de las lesiones se incrementó 13.1% en el día 1, seguido por una reducción de 10.9% y 36.3% en los días 7 y 9/10, con significancia estadística para el día 9/10 (p = 0.074)
Alizadeh Charanabi <i>et al.</i> , 2016 [22]	Homeopatía individualizada vs. placebo.	Intensidad del dolor (escala VAS) y calidad de vida (SF-36); uso de analgésicos convencionales para dolor menstrual de moderado a severo.	NEGATIVO Todos los desenlaces mejoraron en ambos grupos, sin diferencia significativa.
Jacobs <i>et al.</i> , 2016 [23]	Jarabe homeopático comercial vs. placebo, 3 días.	Cambio en los síntomas de las vías respiratorias 1 h después de la ingesta; puntaje combinado (secreción nasal, tos, congestión y estornudos) evaluado dos veces/día a lo largo de 3 días en una escala de 4 puntos entre niños de 2 a 5 años de edad.	MIXTO Sin diferencia en los síntomas 1 hora después de la ingesta. Los estornudos, tos y puntaje combinado presentaron un mejoramiento significativo en el grupo de homeopatía en las primeras 2 evaluaciones.

Vilhena <i>et al.</i> , 2016 [24]	9 medicamentos homeopáticos previamente seleccionados vs. placebo.	Prevención del aumento de peso excesivo durante el embarazo entre mujeres con trastornos mentales.	MIXTO Sin diferencia en el Índice de Masa Corporal (BMI) en la línea basal y semana 40 del embarazo. El Apgar a los 5 minutos fue significativamente más alto en el grupo de homeopatía.
Pedrero-Escala <i>et al.</i> , 2016 [25]	Fórmula homeopática coadyuvante vs. placebo, 3 meses.	Progresión clínica (otoscopia neumática, timpanometría) de niños (de 2 meses a 12 años de edad) con otitis media con efusión tratado con agentes mucolíticos y esteroides inhalados.	MIXTO Sin diferencia en la proporción de casos de curación o frecuencia de efectos adversos. La incidencia de trastornos respiratorios agudos fue menor en el grupo de homeopatía ($p = 0.009$).
van Haselen <i>et al.</i> , 2016 [26]	Tratamiento sintomático convencional bajo demanda vs. fórmula homeopática (Influcid®) + tratamiento convencional, 7 días.	Curación de fiebre y síntomas de las vías respiratorias altas y Valoración de Wisconsin de Síntomas de las Vías Respiratorias Superiores-21 (WURSS-21), entre los niños.	POSITIVO El grupo de homeopatía requirió de menos medicación sintomática. Los síntomas se curaron de forma significativamente más rápida ($p = 0.0001$). La proporción de niños sin fiebre en el día 3 fue más alta. Reducción significativa en el puntaje de WURSS-21 ($p < 0.00011$).
Siqueira <i>et al.</i> , 2016 [27]	Fórmula isopática vs. InluBio (H3N2 30x) vs. placebo.	Número de episodios de URI a lo largo de 1 año entre niños de 1 a 5 años de edad.	POSITIVO Diferencia significativa entre los dos grupos de isopatía y el de placebo ($p < 0.001$). 30.5% de los niños en el grupo de placebo presentó 3 ó más episodios de URI/año vs. 1/año en el grupo de InluBio y ninguno en el grupo de la fórmula isopática.
Zafar <i>et al.</i> , 2016 [28]	<i>Chamomilla</i> vs. pentazocina vs. placebo.	Dolor de parto en mujeres sanas.	NEGATIVO Sin diferencia significativa entre los grupos.
Morris <i>et al.</i> , 2016 [29]	Terapia física estándar vs. fórmula homeopática + terapia física estándar, 6 semanas.	Intensidad del dolor (VAS); Índice de Discapacidad de Oswestry; rango de movimiento en la columna lumbar; analgésicos; pacientes de ambos sexos, de 45-75 años de edad, que recibían terapia física para la osteoartritis.	MIXTO Mejoramiento del dolor, funcionamiento diario y rango de movimiento significativamente mejor en el grupo de homeopatía. Sin diferencia en el uso de analgésicos.
Macias-Cortes <i>et al.</i> , 2015 [30]	Homeopatía individualizada vs. fluoxetina vs. placebo.	Depresión en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas, Escala de Valoración de la Depresión de Hamilton, Inventario de Depresión de Beck (BDI), escala de Green, índice de respuesta (reducción del 50% a partir del puntaje en la línea basal), índice de remisión después de tratamiento de 6 semanas.	MIXTO La homeopatía y fluoxetina mejoraron el puntaje en la escala de Hamilton, en comparación con el placebo. Ningún tratamiento cambió el puntaje de BDI. Sólo la homeopatía mejoró el puntaje en la escala de Green, en comparación con el placebo ($p = 0.02$); sin diferencia en el índice de remisión; índice de respuesta significativamente más alto en los grupos de homeopatía y fluoxetina ($p = 0.0$).
Fras <i>et al.</i> , 2015 [31]	Homeopatía individualizada coadyuvante.	Estado general de salud, bienestar subjetivo en pacientes con cáncer en tratamiento estándar contra el cáncer.	POSITIVO Mejoramiento significativo del estado general de salud ($p < 0.005$) y bienestar subjetivo ($p < 0.001$) en el grupo de homeopatía.
Koley <i>et al.</i> , 2015 [32]	Homeopatía individualizada vs. placebo.	3 VAS (dolor, rigidez y pérdida de funciones), puntaje en la Sociedad Internacional de Investigación en Osteoartritis después de tratamiento de 2 meses de los pacientes con osteoartritis de rodilla.	NEGATIVO Reducción significativa de puntajes en ambos grupos ($p < 0.05$) sin diferencia entre los mismos.

Peckham <i>et al.</i> , 2014 [33]	Atención estándar vs. homeopatía + atención estándar vs. escucha de apoyo + atención estándar.	Gravedad del síndrome del intestino irritable (IBS) después de tratamiento de 26 semanas.	MIXTO ANCOVA provisional ajustado para la severidad de BS, edad y ocupación no detectó diferencia; prueba <i>post-hoc</i> reveló diferencia significativa favorable para la homeopatía en comparación con la atención estándar; el 62.5% de los pacientes en el grupo de homeopatía presentó cambios clínicamente relevantes en el puntaje de severidad de IBS (vs. 25.0% en el grupo de cuidado estándar por sí solo).
Danno <i>et al.</i> , 2014 [34]	<i>China rubra</i> 7cH + quinina vs. quinina por sí sola; asignación sin enmascaramiento.	Frecuencia de los efectos adversos de la quinina en mujeres con < 3 meses de embarazo y malaria.	POSITIVO Proporción menor de pacientes con efectos adversos en el grupo de <i>China rubra</i> en los días 0 y 6 (53.9% y 23.3%, respectivamente); la proporción de pacientes con efectos adversos no cambió en el grupo de control (58.9% y 82.5%); 72.4% de los pacientes en el grupo de intervención y 97.2% de los pacientes en el grupo de control reportó por lo menos un efecto adverso ($p < 0.0001$).
Chand <i>et al.</i> , 2014 [35]	Tratamiento estándar contra TB + homeopatía individualizada vs. tratamiento estándar contra TB + placebo.	Homeopatía como coadyuvante para TB pulmonar resistente a multifármacos; conversión de esputo, ganancia de peso, ESR, Hb, rayos X de tórax	MIXTO Sin diferencia en el índice de conversión; mayor ganancia de peso ($p = 0.071$), reducción de ERS ($p = 0.068$) e incremento de Hb ($p = 0.068$) en el grupo de homeopatía; mayor proporción de mejoramiento radiológico ($p = 0.002$); el índice de curación se incrementó en 11.4%.
Chauhan <i>et al.</i> , 2014 [36]	Homeopatía individualizada vs. placebo, 18 meses.	Anticuerpos antitiroideos y TSH (TOPAb) en niños con hipotiroidismo subclínico y tiroiditis autoinmune	POSITIVO Mayor proporción de TSH y retorno de TOPAb a los valores normales en el grupo de homeopatía ($p < 0.006$; $p < 0.05$); 8 niños en el grupo de placebo (10.5%) progresaron al hipotiroidismo clínico.
Malapane <i>et al.</i> , 2014 [37]	Fórmula homeopática vs. placebo, 6 días.	Escala de calificación de Wong-Baker FACES, cambios en signos y síntomas, entre niños de entre 6 y 12 años de edad con amigdalitis viral aguda.	POSITIVO Mejoramiento significativo en el grupo de homeopatía en: dolor relacionado con amigdalitis, dolor al tragar, inflamación e eritema faríngeo, tamaño de las amígdalas.

TB, tuberculosis; ESR, tasa de sedimentación eritrocítica; Hb, hemoglobina; VAS, escala visual analógica; BMI, índice de masa corporal; URI, infección de las vías respiratorias superiores; TSH, hormona estimulante de la tiroides

Discusión

Seis de los siete meta-análisis disponibles son favorables a la homeopatía, mientras que sólo Shang *et al.* [11] atribuyeron los efectos clínicos de la homeopatía al efecto placebo. El estudio de Shang *et al.* tuvo una repercusión desproporcionada, que llevó a afirmar que había llegado el “fin de la homeopatía” [38]. Sin embargo, su estudio ha sido objeto de una fuerte crítica, que recordamos aquí brevemente. Para un análisis detallado de los defectos metodológicos de la revisión de Shang *et al.*, recomendamos el artículo de Eizayaga [39] disponible en portugués y español en esta revista especializada, en <http://aph.org.br/revista/index.php/aph/article/view/262/327>.

Linde y Jonas [40] enfatizaron dos problemas, de entre los distintos “problemas fundamentales” en la presentación y discusión de los resultados. Primero, los autores no reportaron los estudios excluidos ni evaluaron la calidad metodológica y cociente OR de todos los estudios RCT incluidos en el estudio, así como los ocho estudios incluidos en el análisis final. Posteriormente, considerando el acercamiento seguido en el análisis combinado, la restricción a los estudios más grandes condujo a resultados negativos falsos. Además, dado que el análisis final se basó sólo en 8 y 6 estudios (posiblemente no coincidentes en relación con la enfermedad), el desenlace bien podría deberse al azar.

A su vez, Walach *et al.* [41] señalan el argumento de que el sesgo del pequeño tamaño del estu-

dio permea todo estudio clínico, lo cual podría representar un “golpe mortal” a la homeopatía, dado que el coeficiente OR de los estudios de mayor tamaño converge en aproximadamente cero. Estos autores enfatizan de nuevo que los estudios analizados no fueron descritos, lo cual es necesario para establecer si verdaderamente son representativos, como lo indican Shang *et al.* Por el contrario, los seis estudios con intervenciones convencionales fueron seleccionados cuidadosamente.

Fisher *et al.* [42] cuestionaron la coincidencia de los estudios en relación con la calidad, dado que la calidad metodológica fue mejor en los estudios homeopáticos. Entonces, las conclusiones de Shang *et al.* se basaron meramente en ocho estudios clínicos desconocidos, lo cual llevó a Fisher *et al.* a preguntarse cuáles hubieran sido los resultados de haberse incluido los 21 estudios homeopáticos de alta calidad. Además, Dantas [43] enfatiza el hecho de que no tiene fundamento el argumento de Shang *et al.* de que el tamaño del estudio podría ser una medición más precisa de la calidad del estudio que las técnicas de evaluación de estándares.

Para sintetizar, los problemas en el meta-análisis de Shang *et al.* podrían resumirse de la siguiente forma, según Eizayaga [39]: 1) sesgos de base: la homeopatía es inverosímil y, por lo tanto, sus resultados deben tener otras causas; 2) el tamaño del estudio es el determinante de la calidad del estudio; 3) los efectos detectados en el estudio RCT homeopático podrían explicarse por una combinación de sesgos y errores metodológicos, los cuales no dan cuenta de los resultados de los estudios RCT convencionales; 4) selección arbitraria de estudios, con un desequilibrio importante, lo cual los hace no comparables, además de incluir tres intervenciones convencionales que posteriormente fueron prohibidas por la Administración de Fármacos y Alimentos (Estados Unidos); 5) sub-selección arbitraria en el meta-análisis final, mientras que el criterio inicial establecido por los autores (estudio RCT no coincidente) se desestimó; 6) cuando los autores finalmente comunicaron los ocho estudios RCT homeopáticos utilizados, se encontró que no eran representativos de la homeopatía.

Se localizó en la base de datos PubMed un total de 19 estudios RCT sobre homeopatía publicados de 2014 a la fecha. La única fuente disponible

para comparación es una revisión de 2015 realizada por Mathie *et al.* [44], la cual cubrió el periodo de 1995 a 2015 para compararlo con el estado de la técnica en 1994 [45].

El ritmo anual detectado en la presente revisión (5.43 estudios/año) es más pequeño, en comparación con Mathie *et al.* [22], 10-12/año, posiblemente porque restringimos la búsqueda a la base de datos PubMed y sólo incluimos estudios controlados (placebo, sin tratamiento o con otro tratamiento).

Poco más de un tercio de los estudios sometió a prueba homeopatía individualizada (n = 7, 36.8%); la gran mayoría usó homeopatía no individualizada/fórmulas complejas, 1 estudio sometió a prueba isopatía [27] y otro más, homeopatía semi-individualizada (pre-selección de 9 medicamentos) [24]. En la revisión de Mathie *et al.* [44], casi la mitad de los estudios utilizaron homeopatía individualizada (45.30%).

En la presente revisión, sólo el 15.79% (3/19) de los estudios reportó resultados negativos. Todos los demás tuvieron resultados positivos (n = 8, 42.10%) o mixtos (n = 8, 42.10%). En el estudio de Mathie *et al.* [44], el 44.44% (16/36) de los estudios reportó resultados positivos; el 30.55% (11/36) reportó resultados negativos y el 25.0% (9/36) quedó inconcluso. Estos datos apuntan hacia una posible ocurrencia de sesgo de publicación, lo cual naturalmente sólo puede ser abordado en revisiones sistemáticas futuras con análisis de sesgo. No hubo una diferencia considerable entre los resultados y el acercamiento homeopático (individualizado, no individualizado, semi-individualizado o isopatía).

Conclusiones

Con base en las evidencias disponibles, considerando sólo aquellas del más alto nivel (revisiones sistemáticas y estudios RCT), no se puede afirmar que los efectos de la homeopatía son exclusivamente efecto placebo. Por el contrario, se detectaron efectos específicos. En la medida en que el mecanismo de acción de la homeopatía se torne cada vez más verosímil (véanse los demás artículos incluidos en el presente dossier), se desvanecerán las dudas que aún permanecen sobre su eficacia y efectividad.

REFERENCIAS

1. Bornhöft G, Matthiesen PF (eds). Homeopathy in healthcare: effectiveness, appropriateness, safety, costs. Berlin: Springer; 2011.
2. Oxford Centre for Evidence-based medicine. Levels of evidence (March 2009). Disponible en: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/> (Acceso el 27/5/17).
3. Manchanda RK, ed. Scientific framework of homeopathy: evidence-based homeopathy. Revised edition after the 69th LMHI Congress. 2014. Disponible en: <https://www.lmhi.org/Documents/News/lmhi-sc-framework-2014-june-15-2015.pdf> (Acceso el 25/5/17).
4. Homeopathy Research Institute. CORE-Hom. Disponible en: <https://www.hri-research.org/resources/research-databases/core-hom/> (Acceso el 25/5/17).
5. Kleijnen J, Knipschild P, Riet G ter. Clinical trials of homeopathy. *BMJ*. 1991;302:316-23.
6. Boissel JP, Cucherat M, Haugh M, Gauthier E. Critical literatura review on the effectiveness of homeopathy: overview of the data from homeopathic medicine trials. Report to the Commission of European Communities. Brussels, 1996.
7. Cucherat M, Haugh MC, Gooch M, Boissel JR. Evidence of clinical efficacy of homeopathy: a meta-analysis of clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56:27-33.
8. Linde K, Clausius N, Ramirez G, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *The Lancet*. 1997;350(9081):834-43.
9. Szumilas M. Explaining odds ratios. *J Can Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19(3):227- 9.
10. Linde K, Melchart D. Randomized controlled trials of individualized homeopathy: a state-of-the-art review. *J Altern Complement Med*. 1998;4(4):371-88.
11. Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet*. 2005;366:726-32.
12. Mathie RT, Lloyd SM, Legg LA, et al. Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2014;3:142.
13. Mathie RT, Ramparsad N, Legg LA, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trials of non-individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2017;6:63.
14. The Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0. Updated March 2011. Disponible en: http://handbook.cochrane.org/chapter_9/9_2_3_2_the_standardized_mean_difference.htm (Acceso el 25/5/17).
15. Faraone SV. Interpreting estimates of treatment effects. *PT*. 2008;33(12):710-1.
16. Boehm K, Raak C, Cramer H, Lauche R, Ostermann T. Homeopathy in the treatment of fibromyalgia: a comprehensive literature review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. 2014;22(4):731-42.
17. Banerjee K, Mathie RT, Costello EC, Howick J. Homeopathy for allergic rhinitis: a systematic review. *J Altern Complement Med*. 2017;23(6):426-44.
18. Stub T, Musial F, Kristoffersen AA, Alraek T, Liu J. Adverse effects of homeopathy, what do we know? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med*. 2016;26:146-63.
19. Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Potentized estrogen in homeopathic treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;211:48-55.
20. Sorrentino L, Piraneo S, Riggio E, et al. Is there a role for homeopathy in breast cancer surgery? A first randomized clinical trial on treatment with Arnica montana to reduce postoperative seroma and bleeding in patients undergoing total mastectomy. *J Intercult Ethnopharmacol*. 2017;6(1):1-8.
21. Chaiet SR, Marcus BC. Perioperative Arnica montana for reduction of ecchymosis in rhinoplasty surgery. *Ann Plast Surgery*. 2016;76(5):477-82.
22. Alizadeh Charandabi SM, Biglu MH, Yousefi Rad K. Effect of homeopathy on pain intensity and quality of life of students with primary dysmenorrhea: a randomized controlled study. *Iran Red Crescent Med J*. 2016;18(9):e30902.
23. Jacobs J, Taylor JA. A randomized clinical trial of a homeopathic syrup in the treatment of cold symptoms in young children. *Complement Ther Med*. 2016;29:229- 34.
24. Vilhena EC, Castilho EA. Homeopathic treatment of overweight and obesity in pregnant women with mental disorders: a double-blind, controlled clinical trial. *Altern Ther Health Med*. 2016;22(53):14-22.
25. Pedrero-Escalas MF, Jimenez-Antolin J, Lassaletta L, Diaz-Saez G, Gavilan J. Hospital clinical trial: homeopathy (*Graphis nutans* 5CH, *Thuja occidentalis* 5CH, *Kalium muriaticum* 9CH and *Arsenicum iodatum* 9CH) as adjuvant, in children with otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;88:217-23.
26. van Haselen R, Thinesse-Mallwitz M, Maidannik V, et al. The effectiveness and safety of a homeopathic medicinal product in pediatric upper respiratory tract infections with fever: a randomized controlled trial. *Glob Pediatr Health*. 2016;3:2333794X16654851.
27. Siqueira CM, Homsani F, da Veiga VF, et al. Homeopathic medicines for prevention of influenza and acute respiratory tract infections in children: blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Homeopathy*. 2016;105(1):71-7.
28. Zafar S, Najam Y, Hafeez A. A randomized controlled trial comparing pentazocine and Chamomilla recutita for labor pain relief. *Homeopathy*. 2006;105(1):66-70.
29. Morris M, Pellow J, Solomon EM, Tsele-Tebakang T. Physiotherapy and a homeopathic complex for chronic low-back pain due to osteoarthritis: a randomized controlled pilot study. *Altern Ther Health Med*. 2016;22(1):48-56.

30. Macias-Cortes EC, Llanes-Gonzalez L, Aguilar-Faisal L, Asbun-Bojalil J. Individualized homeopathic treatment and fluoxetine for moderate to severe depression in peri and postmenopausal women (HOM-DEP-MENOP study): a randomized, double-dummy, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118440.
31. Frass M, Friehs H, Tallinger C, et al. Influence of adjunctive homeopathy on global health status and subjective wellbeing in cancer patients: a pragmatic randomized controlled trial. *Complement Ther Med*. 2015;23(3):309-17.
32. Koley M, Saha S, Ghosh S. A double-blind, randomized, placebo-controlled feasibility study evaluating individualized homeopathy in managing pain of knee osteoarthritis. *J Evid Based Complement Altern Med*. 2015;20(3):186-91.
33. Peckham EJ, Retton C, Raw J, et al. Interim results of a randomized controlled trial of homeopathic treatment for irritable bowel syndrome. *Homeopathy*. 2014;103(3):172-7.
34. Danno K, Rerolle F, de Sigalony S, Colas S, Terzan L, Bordet MF. China rubra for side-effects of quinine: a prospective, randomised study in pregnant women with malaria in Cotonou, Benin. *Homeopathy*. 2014;103(3):165-71.
35. Chand KS, Manchanda RK, Mittal R, Batra S, Banavaliker JN, De I. Homeopathic treatment in addition to standard care in multi drug resistant pulmonary tuberculosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Homeopathy*. 2014;103(2):97-107.
36. Chauhan VK, Manchanda RK, Narang A, et al. Efficacy of homeopathic intervention in subclinical hypothyroidism with or without autoimmune thyroiditis in children: an exploratory randomized controlled study. *Homeopathy*. 2014;103(4):224-31.
37. Malapane E, Solomon EM, Pellow J. Efficacy of a homeopathic complex on acute viral tonsillitis. *J Altern Complement Med*. 2014;20(11):168-73.
38. Editorial. The end of homeopathy. *Lancet*. 2005;366(9487):690.
39. Eizayaga J. The Lancet e o proclamado fim da homeopatia: revisão crítica da publicação de Shang et al (2005) e dos artigos relacionados subsequentes. *Rev Homeop*. 2013;16:17-38.
40. Linde K, Jonas W. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? *Lancet*. 2005;366(9503):2081-2.
41. Walach H, Jonas W, Lewith G. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? *Lancet*. 2005;366(9503):2081.
42. Fisher P, Berman B, Davidson J, Reilly D, Thompson T. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? *Lancet*. 2005;366(9503):2082-3.
43. Dantas F. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? *Lancet*. 2005;366(9503):2083.
44. Mathie RT. Controlled clinical studies of homeopathy. *Homeopathy*. 2015;104:328-32.
45. Haidvogel M. Clinical studies of homeopathy: the problem of a useful design. In: Endler, Schulte, ed. *Ultra high dilution physiology and physics*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994, p. 121-28.

Estrógeno potenciado en el tratamiento homeopático del dolor pélvico asociado a endometriosis: Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas

Marcus Zulian Teixeira¹, Sérgio Podgaec²,
Edmund Chada Baracat³

¹Departamento de Ginecología y Obstetricia, Escuela de Medicina, Universidad de São Paulo (FMUSP); ²Departamento de Ginecología y Obstetricia, Escuela de Medicina, Universidad de São Paulo (FMUSP); Instituto Israelit de Enseñanza e Investigación Albert Einstein, São Paulo; ³Departamento de Ginecología y Obstetricia, Escuela de Medicina, Universidad de São Paulo (FMUSP), Brasil. Correo: marcus@homeozulian.med.br

Resumen

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad del estrógeno potenciado en comparación con el placebo en el tratamiento homeopático del dolor pélvico asociado a endometriosis (EAPP, por sus siglas en inglés). **Diseño del estudio:** El presente fue un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas, el cual incluyó a 50 mujeres de entre 18 y 45 años de edad con diagnóstico de endometriosis infiltrante profunda con base en ultrasonido transvaginal o imágenes de resonancia magnética después de preparación intestinal, así como puntaje ≥ 5 en una escala visual analógica (VAS: rango de 0 a 10 puntos) para el dolor pélvico asociado con la endometriosis. Se administró estrógeno potenciado (12cH, 18cH y 24cH) o placebo dos veces al día por vía oral. La medida principal de resultado fue el cambio en la severidad de los puntajes parcial y global de EAPP (VAS) de la línea basal a la semana 24, determinada como la diferencia en el puntaje medio de cinco modalidades de dolor pélvico crónico (dismenorrea, dispareunia profunda, dolor pélvico no cíclico, dolor intestinal cíclico y/o dolor urinario cíclico). Las medidas secundarias de resultado fueron la diferencia media de puntaje para la calidad de vida evaluada con el Cuestionario de Salud SF-36, los síntomas de depresión en el Inventario de la Depresión de Beck (BDI) y los síntomas de ansiedad en el Inventario de Ansiedad de Beck (BAI). **Resultados:** El puntaje global de EAPP (VAS: rango de 0 a 50 puntos) se redujo en 12.82 ($p < 0.001$) en el grupo tratado con estrógeno potenciado de la línea basal a la semana 24. El grupo que utilizó estrógeno potenciado también presentó una reducción en el puntaje parcial (VAS: rango de 0 a 10 puntos) en tres modalidades de EAPP: dismenorrea (3.28; $p < 0.001$), dolor pélvico no cíclico (2.71; $p = 0.009$) y dolor intestinal cíclico (3.40; $p < 0.001$). El grupo de placebo no mostró cambio significativo alguno en los puntajes global o parcial de EAPP. Además, el grupo de estrógeno potenciado mostró un mejoramiento significativo en tres de ocho ámbitos de SF-36 (dolor de cuerpo, vitalidad y salud mental) y síntomas de depresión (BDI). El grupo de placebo no mostró un mejoramiento significativo a este respecto. Estos resultados demuestran la superioridad del estrógeno potenciado sobre el placebo. Se asociaron pocos eventos adversos con el estrógeno potenciado. **Conclusiones:** El estrógeno potenciado (12cH, 18cH y 24cH) en dosis de 3 gotas dos veces al día durante 24 semanas fue significativamente más efectivo que el placebo para reducir el dolor pélvico asociado con la endometriosis. Registro del estudio clínico: ClinicalTrials.gov Identificador: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02427386>.

PALABRAS CLAVE:

Homeopatía; Endometriosis; Dolor pélvico; Remedio homeopático; Efecto de rebote; Placebo; Estudio clínico controlado aleatorizado.

Abstract

Objective: To evaluate the efficacy and safety of potentized estrogen compared to placebo in homeopathic treatment of endometriosis-associated pelvic pain (EAPP). **Study design:** The present was a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial that included 50 women aged 18-45 years old with diagnosis of deeply infiltrating endometriosis based on magnetic resonance imaging or transvaginal ultrasound after bowel preparation, and score ≥ 5 on a visual analogue scale (VAS: range 0 to 10 points) for endometriosis-associated pelvic pain. Potentized estrogen (12cH, 18cH and 24cH) or placebo was administered twice daily per oral route. The primary outcome measure was change in the severity of EAPP global and partial scores (VAS) from baseline to week 24, determined as the difference in the mean score of five modalities of chronic pelvic pain (dysmenorrhea, deep dyspareunia, non-cyclic pelvic pain, cyclic bowel pain and/or cyclic urinary pain). The secondary outcome measures were mean score difference for quality of life assessed with SF-36 Health Survey Questionnaire, depression symptoms on Beck Depression Inventory (BDI), and anxiety symptoms on Beck Anxiety Inventory (BAI). **Results:** The EAPP global score (VAS: range 0 to 50 points) decreased by 12.82 ($p < 0.001$) in the group treated with potentized estrogen from baseline to week 24. Group that used potentized estrogen also exhibited partial score (VAS: range 0 to 10 points) reduction in three EAPP modalities: dysmenorrhea (3.28; $p < 0.001$), non-cyclic pelvic pain (2.71; $p = 0.009$), and cyclic bowel pain (3.40; $p < 0.001$). Placebo group did not show any significant changes in EAPP global or partial scores. In addition, the potentized estrogen group showed significant improvement in three of eight SF-36 domains (bodily pain, vitality and mental health) and depression symptoms (BDI). Placebo group showed no significant improvement in this regard. These results demonstrate superiority of potentized estrogen over placebo. Few adverse events were associated with potentized estrogen. **Conclusions:** Potentized estrogen (12cH, 18cH and 24cH) at a dose of 3 drops twice daily for 24 weeks was significantly more effective than placebo for reducing endometriosis-associated pelvic pain.

Keywords:

Homeopathy; Endometriosis; Pelvic pain; Homeopathic remedy; Rebound effect; Placebo; Randomized controlled trial.

Reedición de "Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Potentized estrogen in homeopathic treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;211:48-55." Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.01.052>

Introducción

La endometriosis es una condición dependiente del estrógeno que se caracteriza por la presencia de tejido endométrico extrauterino, que afecta aproximadamente a un rango de entre 10 y 15% de las mujeres en edad reproductiva [1, 2]. Mientras que un diagnóstico certero requiere de cirugía, la precisión de métodos no invasivos para el diagnóstico de endometriosis profunda, tal como la imagen por resonancia magnética y el ultrasonido transvaginal, es bastante alta cuando las lleva a cabo un profesional con experiencia [3 -10].

El dolor pélvico asociado con la endometriosis (EAPP), abarca la dismenorrea, la dispareunia profunda, el dolor pélvico no cíclico, el dolor intestinal cíclico y/o el dolor urinario cíclico. El tratamiento más común incluye drogas antiinflamatorias no esteroideas, anticonceptivos combinados y progestinas. Aunque estas opciones son parcialmente efectivas, suelen asociarse con efectos secundarios sistémicos, mientras que la necesidad del uso repetido o la administración regular de estos métodos perjudica su aceptabilidad en un largo plazo, lo cual resulta en una disminución de su eficacia [11,12].

La Homeopatía, al igual que otras medicinas alternativas y complementarias [13], podría representar una opción para mujeres con endome-

triosis sintomática. El modelo teórico-práctico que subyace en las terapéuticas homeopáticas está basado en cuatro pilares: similitud terapéutica (*similia similibus curentur*, similar cura a similar); ensayos patógenicos homeopáticos (similar a la fase 2 de los ensayos farmacológicos clínicos); el uso de medicamentos potenciados (preparados tras una serie de diluciones y agitaciones); y la individualización de tratamiento (selección de medicamentos con base en el panorama general de los síntomas que presenta el paciente).

En la práctica clínica, a los pacientes se les receta medicamentos que previamente han mostrado señales y síntomas similares en pacientes sanos (los llamados efectos primarios, directos y patogénicos de los medicamentos) para así inducir una reacción homeostática (efecto secundario, de rebote o paradójico) en el cuerpo contra los desórdenes en curso [14,15]. Cualquier sustancia (natural o sintética) puede ser utilizada como un medicamento homeopático siempre y cuando desencadene efectos patogénicos similares (o eventos adversos, en términos de farmacología moderna) en sujetos sanos.

Para ampliar el alcance de acción del tratamiento basado en la similitud, a partir del 2003 desarrollamos un método sistemático para la aplicación del efecto curativo de rebote de las drogas modernas. Dentro de este contexto, sugerimos darle a los pacientes drogas que inducen eventos adversos similares a la imagen completa de sus señales y síntomas, pero en dosis altamente diluidas (potencias homeopáticas) para desencadenar una reacción curativa (homeostática, de rebote o homeopática) [16-18]. La propuesta resultante está disponible en un sitio web de acceso abierto (<http://www.newhomeopathicmedicines.com>) [19].

En el presente artículo, se describen los efectos del método ya mencionado para el tratamiento homeopático individualizado de las EAPP, según un protocolo previamente establecido [20,21]. En el escrito también se toma en consideración utilizar estrógeno potenciado para el tratamiento de la EAPP, ya que esta hormona provoca, como efectos adversos (o patogénicos), una serie de señales y síntomas muy similares a los de la endometriosis, incluyendo hiperplasia endometrial, dolor pélvico, depresión, ansiedad, insomnio y migraña, entre otros.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

El estudio consistió en una prueba clínica aleatorizada de 24 semanas, en la cual se investigó la eficacia

y seguridad del estrógeno en tres potencias homeopáticas (12cH, 18cH y 24cH) o un placebo (tasa 1:1). Las potencias se administraron secuencialmente cada ocho semanas a mujeres que presentaban dolor pélvico asociado con lesiones de endometriosis profunda (total o parcialmente) refractario al tratamiento convencional (terapia hormonal y/o drogas antiinflamatorias no esteroideas). Las participantes fueron reclutadas en el 2014 en la Unidad de Endometriosis de la División de Ginecología, en el Hospital Clínico de la Escuela de Medicina de la Universidad de Sao Paulo (HCFMUSP), que también fue el escenario del estudio. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación de la institución y todas las participantes dieron su consentimiento a través de una firma.

Participantes

La Tabla 1 muestra el criterio de inclusión primario (relacionado con la endometriosis). Los casos de pacientes que cumplieron con el criterio fueron evaluados en busca del criterio secundario (relacionado con lo homeopático — *a priori* o la pre individualización de pacientes cara a cara con los eventos adversos causados por el estrógeno, es decir, los efectos patogénicos del estrógeno). Entre las pacientes que cumplieron con el criterio de inclusión primario, sólo aquellas que exhibieron una serie de señales y síntomas similares a los correspondientes con los efectos adversos causados por estrógeno (ansiedad, depresión, insomnio, migraña y estreñimiento, entre otros), fueron seleccionadas para participar en el estudio. La individualización del tratamiento — descrita a detalle en el protocolo antes mencionado — [21] según la similitud de las señales y los síntomas es un requisito *sine qua non* para el desarrollo de una respuesta homeostática curativa (eficacia clínica) y se debe incluir, de manera mandatoria, en todas las pruebas clínicas homeopáticas [22].

Preparación del medicamento homeopático (estrógeno potenciado)

El estrógeno potenciado fue preparado de un valerato 17-beta-estradiol (lote #12030691A, Pharma Nostra, Sao Paulo, Brasil, 2011) en conformidad con la Farmacopea Homeopática Brasileña [23]. Los primeros tres pasos consistieron en el molido de 17-beta-estradiol mezclado con lactosa, seguido por una dilución 1:100 (cada dilución de agitó 100 veces), hasta que se alcanzaron las potencias 12cH, 18cH y 24cH. El medicamento se administró en forma de gotas (solución hidroalcohólica al 30%) en envases de 30 ml con un gotero incluido.

Aleatorización y cegación

A las participantes se les asignó de manera aleatoria

recibir estrógeno potenciado o un placebo en una tasa 1:1. La secuencia de aleatorización fue creada por un supervisor independiente utilizando un generador de número al azar. Tanto los médicos-investigadores como las pacientes fueron cegados en cuanto a las intervenciones (administración de estrógeno potenciado o placebo) durante todo el estudio y a lo largo del proceso de análisis de datos. Para preservar la cegación, se aseguró que ambas intervenciones fueran idénticas en apariencia y sabor.

Intervenciones

Se programó que cada paciente asignado al grupo de tratamiento activo (verum), recibiera un frasco de 17-beta-estradiol, mientras que los pacientes en el grupo de placebo recibieron contenedores idénticos con una solución hidroalcohólica. Tras la evaluación inicial y la entrega del primer contenedor de medicamento homeopático (potencia 12cH) o el placebo en la primera visita, a las participantes se les evaluó cada

ocho semanas por el médico-investigador (visitas 2, 3 y 4) durante el período de tiempo de duración del estudio (24 semanas). En la segunda y tercera visita se les proporcionó a los participantes nuevos contenedores de medicamento homeopático (visita 2, semana 8, potencia 18cH; visita 3 semana 16, potencia 24cH) o un placebo. El estudio concluyó en la semana 24 (visita 4) y se llevó a cabo la evaluación de los resultados finales. Tanto el estrógeno potenciado como el placebo fueron administrados en una dosis de tres gotas, dos veces al día, (cada 12 horas). Se evaluó el apego al tratamiento con la devolución de los contenedores vacíos por parte de las participantes.

Todas las pacientes permanecieron bajo el cuidado de sus ginecólogos y no se permitieron cambios en los medicamentos concomitantes (terapia hormonal y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos) con el fin de evitar una posible interferencia de esta variable con los resultados evaluados.

Tabla 1. Criterios primarios de inclusión (relacionados con endometriosis).

Edad de 18-45 años
Diagnóstico de endometriosis con infiltración profunda con base en la historia clínica y la evidencia de lesiones en las imágenes de MRI ó TVU
Ausencia de signos clínicos o de laboratorio para menopausia o falla ovárica prematura
Presencia de dolor pélvico crónico refractario a la terapia convencional (por lo menos un año de administración)
Puntaje ≥ 5 en una escala VAS: rango de 0 a 10; en donde 0 representa la ausencia de dolor y 10 indica un dolor insoportable) para EAPP.

MRI: imágenes de resonancia magnética; TVU: ultrasonido transvaginal; VAS: escala visual analógica; EAPP: Dolor pélvico asociado a endometriosis.

Medición de resultados

La medida primaria de medición de resultados fue: los cambios en la severidad del dolor pélvico, lo cual se determinó a través de modificaciones en la puntuación de la escala EVA (rango 0 a 10) de 5 modalidades de EAPP (dismenorrea, dispaurenia profunda, dolor pélvico no cíclico, dolor intestinal cíclico, y/o dolor cíclico urinario). El puntaje fue analizado por modalidades individuales (puntaje parcial de EAPP: rango de 0 a 10) y globalmente (puntaje global de EAPP: rango de 0 a 50) en el punto de arranque (visita 1) y las semanas 8 (visita 2), 16 (visita 3) y 24 (visita 4).

Las medidas secundarias de resultados fueron cambios en el puntaje con respecto a la calidad de vida, evaluado con los criterios del cuestionario de salud SF-36 [24,25]; también se tomaron en cuenta los síntomas depresivos del Inventario de Depresión de Beck (BDI rango de 0 a 63) [26], y los síntomas

de ansiedad del Inventario de Ansiedad de Beck (BAI rango de 0 a 63) [27]. Las medidas secundarias de resultados fueron evaluadas en el punto de arranque y el final del estudio (semana 24).

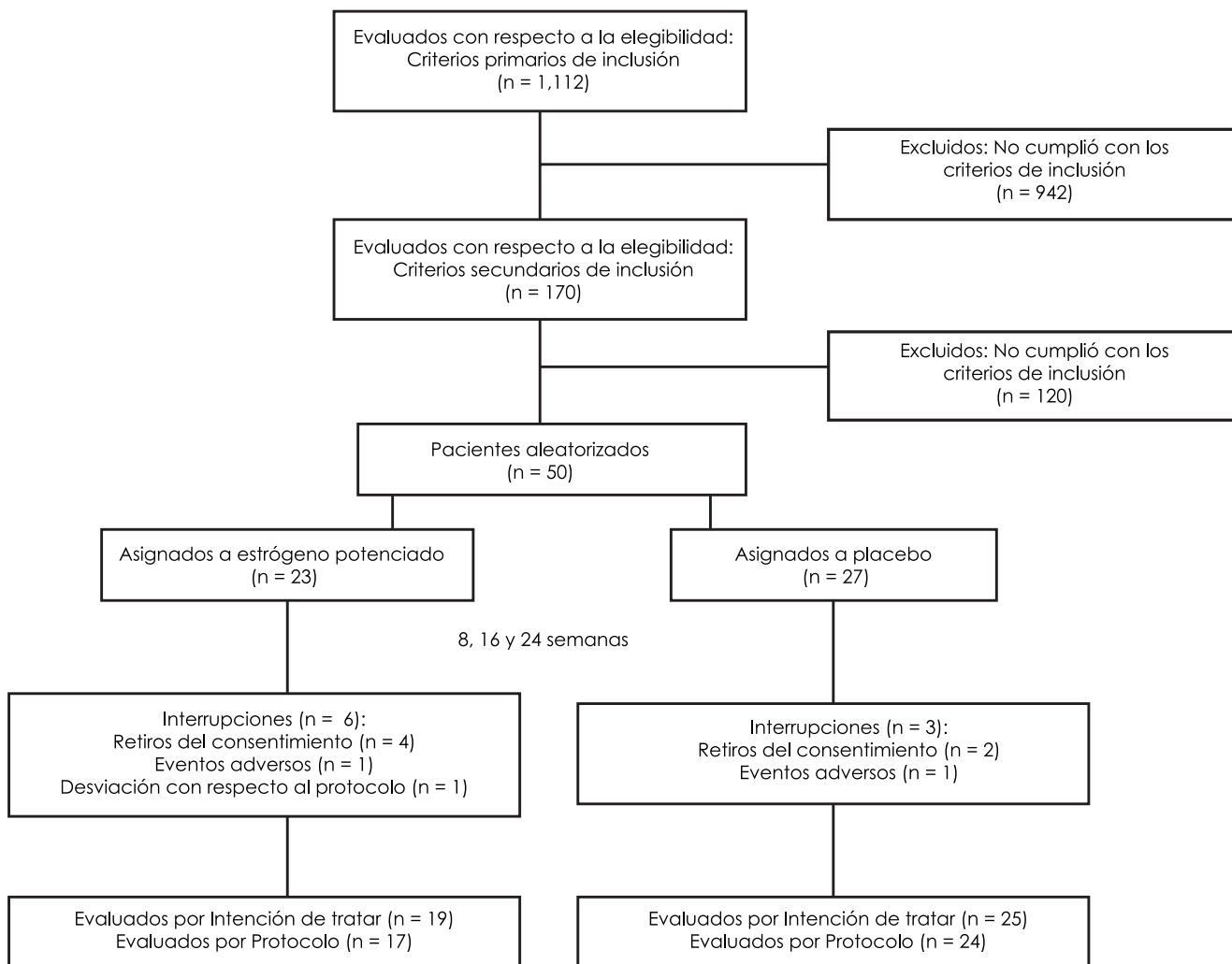
Eventos Adversos

Tanto la incidencia como la severidad de los eventos adversos fueron registrados en cada visita en un documento *ad hoc*. Solamente los eventos adversos que no se habían presentado en el historial médico previo de las participantes, fueron considerados como potencialmente relacionados con los medicamentos, así como la terminación del tratamiento.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó con base en el resultado primario, es decir, cambios en el puntaje EVA desde el punto de arranque (visita 1) a la semana 24 (visita 4). Con tratamiento convencional [28],

Figura 1. Diagrama de flujo que muestra los grupos de intervención del ensayo clínico aleatorizado.



el puntaje se redujo, en promedio, por 2.58. En el presente estudio (placebo controlado), el promedio debe de reducirse por 2.16 para así obtener la misma diferencia. Con un nivel de 80% de poder y 5% de significado, el número mínimo de participantes para una prueba de dos colas [29] debería ser de 23 por cada grupo. Anticipando una tasa de abandono del 10%, el tamaño de la muestra final se estimó a un total de 50 participantes (25 por grupo).

Análisis de datos

Los datos se analizaron a través del método de la estadística descriptiva, y se ideó un diagrama de flujo similar al CONSORT [30, 31] para describir el flujo de las participantes a lo largo del estudio.

Los datos se sometieron a un análisis de intención de tratar (ITT) y análisis por protocolo (PP) a un nivel de significación de 5% (intervalo de confianza de 95%). La medida de resultados primaria fue la

variación promedio del puntaje de dolor que se evaluó desde la primera (punto de arranque) a la última (semana 24), el cual se evaluó mediante un método de Análisis de Covarianza ajustado a los puntajes del punto de arranque. Se utilizó el mismo método para la evaluación de la medida de resultados secundarios (puntajes en SF - 36, BDI y BAI).

Los datos se analizaron por grupo junto con un seguimiento, utilizando desviación y medición estándar [29]. La comparación entre grupos y puntos de tiempo se realizó por medio de ecuaciones de estimación generalizada con una estructura autoregresiva, distribución marginal normal así como función de identidad de vínculo [32]. Las medidas de resultados que mostraron significación estadística fueron sujetas a la prueba Bonferroni [33] para establecer entre qué grupos y puntos de tiempo ocurrieron diferencias en síntomas y en escalas. Los resultados se describen como medios (diferencia media DM) y desviación estándar al menos que se indique lo contrario.

Resultados

Características de las participantes

Se analizaron un total de 1112 historiales médicos y 170 de las pacientes coincidieron con el criterio primario de inclusión, mientras que 50 de ellas también cumplieron con el criterio secundario de inclusión y fueron aleatorizadas para recibir tratamiento (n=23, estrógeno potenciado; n=27 placebo; de estas, se incluyó a 44 participantes en análisis ITT (n=19, estrógeno potenciado; n= 25, placebo). Con una tasa de abandono del 18%, el estudio fue completado por 41 participantes (n= 17, estrógeno potenciado; n= 24, placebo) quienes fueron incluidas en el análisis PP. La Figura 1 muestra los motivos principales de discontinuación del estudio.

Las características demográficas y de enfermedad, incluyendo puntajes VAS (puntajes EAPP globales y parciales) fueron ampliamente similares

en el punto de partida entre los dos grupos (Tabla 2). La mayor parte de las participantes de ambos grupos exhibieron puntajes de dolor altos y lesiones de endometriosis profunda afectando al rectosigmoide. Las participantes exhibieron una completa conformidad con el tratamiento, lo cual se hizo evidente por medio de la devolución de los contenedores.

Medida de resultado primaria

El estrógeno potenciado fue ampliamente superior al placebo para reducir los puntajes globales y parciales de EAPP en los análisis ITT y PP.

Cambio en puntaje global de EAPP (EVA: Rango 0 a 50)

En análisis ITT para el período de tratamiento completo (del punto de partida a la semana 24), el estrógeno potenciado se asoció con una reducción del puntaje global de EAPP (MD 12.82%; 95% CI: 6.74-18.89; P < 0.001). El placebo, mientras tanto, no fue asociado con ningún cambio significativo. Se ob-

Tabla 2. Características demográficas y severidades de la enfermedad en línea basal.

Parámetros	Estrógeno potenciado (n = 23)	Placebo (n = 27)
Edad (años, media ± SD)	34.3 ± 5.0	35.3 ± 4.9
Sitio principal de las lesiones endometrióticas (% de mujeres)		
Retrocervicales	30	41
Rectosigmoides	70	59
Puntajes parciales de EAPP (VAS: 0-10 puntos; media ± SD)		
Dismenorrea	8.3 ± 2.5	7.6 ± 2.2
Dispareunia profunda	8.0 ± 2.7	6.9 ± 2.0
Dolor pélvico acíclico	8.1 ± 2.5	7.1 ± 1.7
Dolor intestinal cíclico	7.7 ± 2.3	5.9 ± 3.2
Dolor urinario cíclico	4.1 ± 3.6	3.9 ± 3.6
Puntaje global de EAPP (VAS: 0-50 puntos; media ± SD)		
SF-36 (puntos, media ± SD)		
Funcionamiento físico	46.3 ± 23.6	54.6 ± 21.9
Desempeño físico	40.2 ± 40.4	22.2 ± 32.8
Dolor corporal	23.4 ± 15.3	28.3 ± 11.6
Salud general	34.5 ± 14.5	35.9 ± 14.6
Vitalidad	26.5 ± 17.1	25.6 ± 12.0
Funcionamiento social	32.1 ± 19.9	40.7 ± 15.7
Desempeño emocional	26.1 ± 34.8	25.9 ± 37.4
Salud mental	30.6 ± 18.5	36.9 ± 14.5
BDI (0-63 puntos, media ± SD)	30.0 ± 13.2	22.8 ± 6.6
BAI (0-63 puntos, media ± SD)	27.0 ± 11.1	26.1 ± 12.2
Medicación concomitante (% de mujeres)		
Terapia hormonal	83	78
NSAIDs	100	10

Puntaje de EAPP: puntaje de dolor pélvico asociado a endometriosis; VAS: escala visual analógica; SD: desviación estándar; SF-36: Cuestionario de Encuesta de Salud SF-36; BDI: Inventario de Depresión de Beck; BAI: Inventario de Ansiedad de Beck; NSAIDs: fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

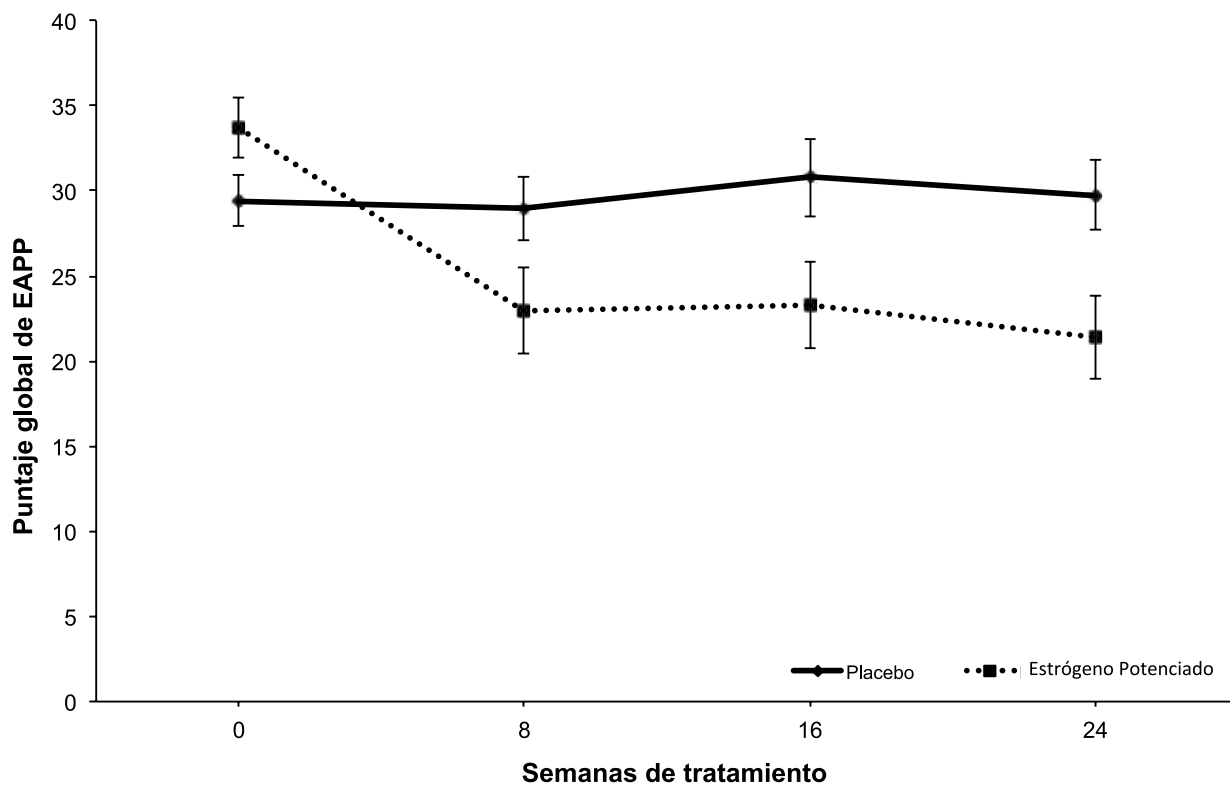


Figura 2. Cambio en el puntaje global de EAPP (diferencia media - MD) a partir de la línea basal hasta la semana 4 en los grupos de estrógeno potenciado y placebo (análisis de intención de tratar) ($P < 0.001$).

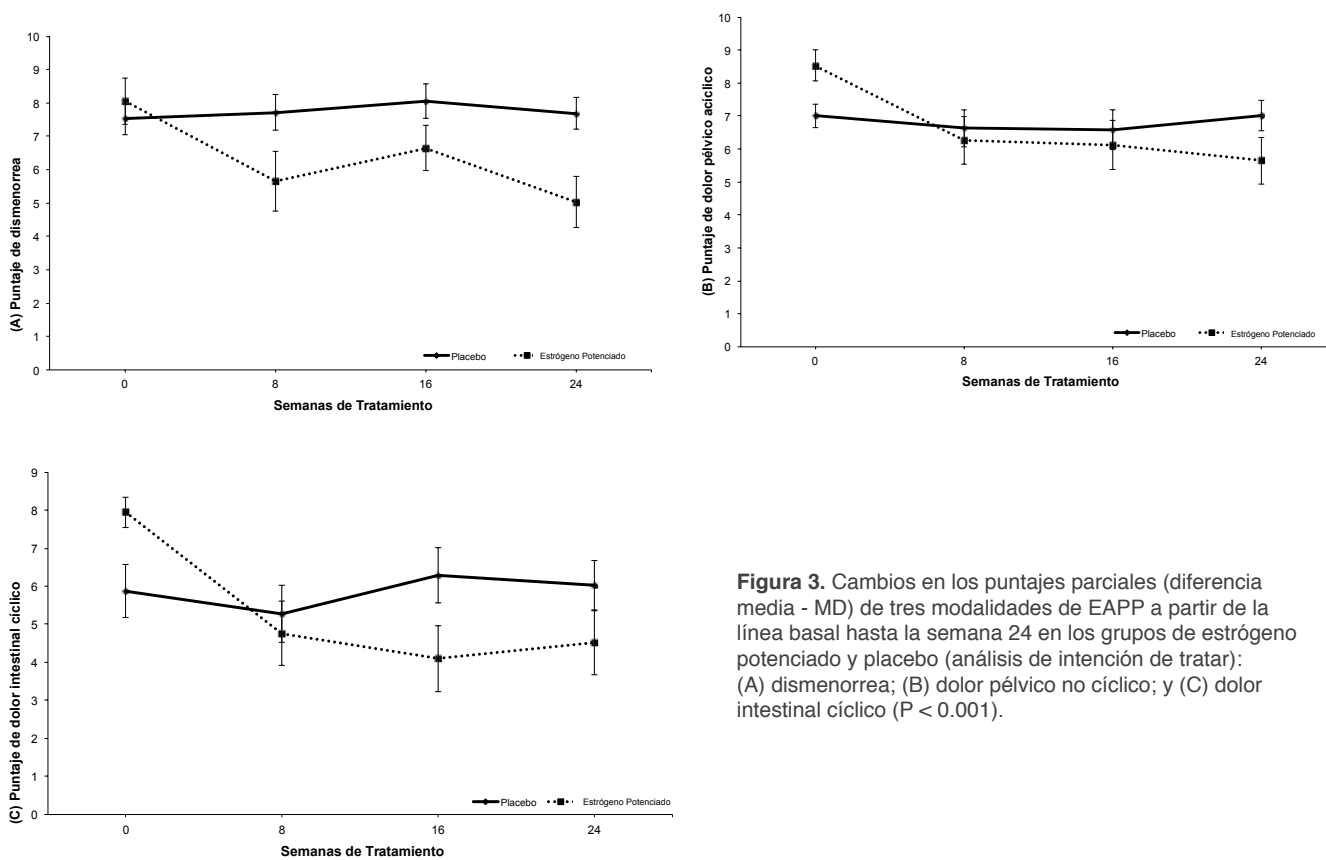


Figura 3. Cambios en los puntajes parciales (diferencia media - MD) de tres modalidades de EAPP a partir de la línea basal hasta la semana 24 en los grupos de estrógeno potenciado y placebo (análisis de intención de tratar): (A) dismenorrea; (B) dolor pélvico no cíclico; y (C) dolor intestinal cíclico ($P < 0.001$).

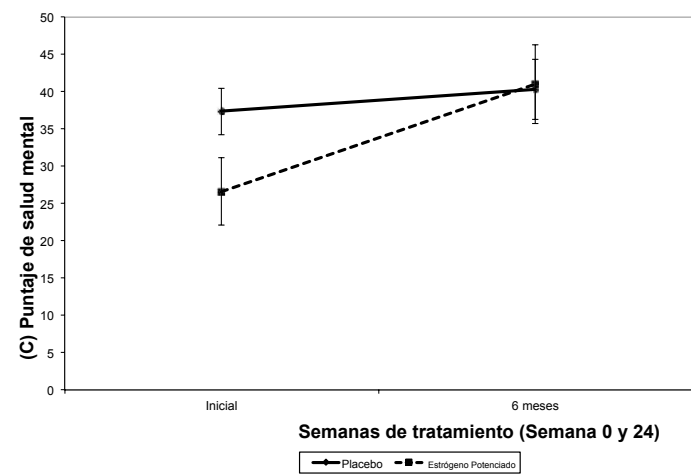
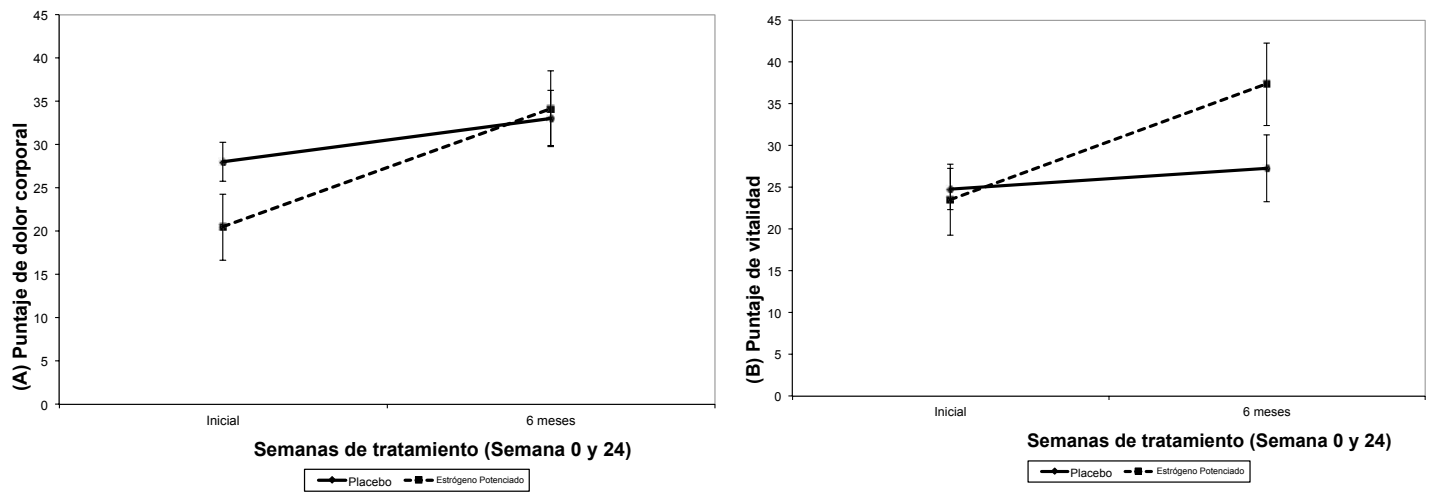


Figura 4. Cambios en los puntajes (diferencia media - MD) de tres dominios SF-36 a partir de la línea basal hasta la semana 24 en los grupos de estrógeno potenciado y placebo (análisis por protocolo): (A) dolor corporal; (B) vitalidad; y (C) salud mental ($P < 0.02$).

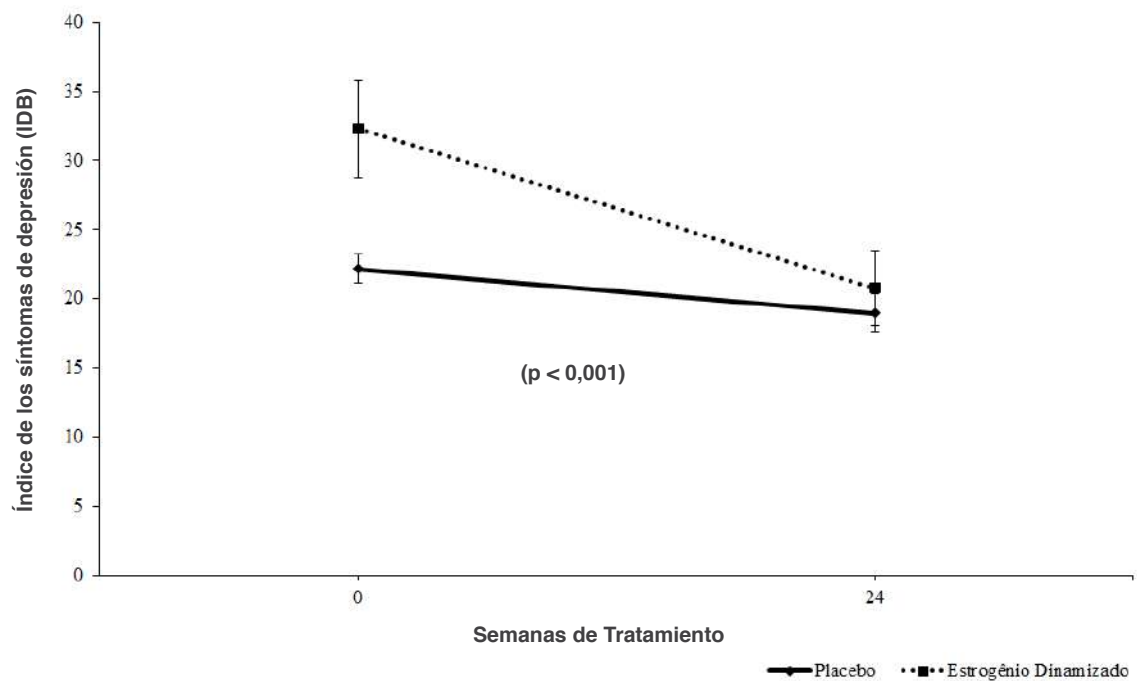


Figura 5. Puntaje (promedio; error estándar) de los síntomas de depresión (IDB) en los momentos basal (semana 0) y final (semana 24) en los grupos placebo y estrógeno dinámico (análisis por protocolo).

servaron resultados similares en el análisis PP (MD 12.03; 95% CI: 5.32-18.74; $P < 0.001$) (Figura 2).

En las evaluaciones intermedias, el estrógeno potenciado se asoció con la reducción del puntaje global del EAPP en el análisis ITT; 0-8 semanas (MD 10.60; 95% CI: 5.51-15.68; $P < 0.001$). En el caso del análisis PP, se observaron resultados similares. El placebo no mostró cambios significativos.

Cambios en puntajes parciales de EAPP (Rango EVA 0-10)

En el caso del análisis ITT del curso completo de tratamiento (24 semanas), el estrógeno potenciado se asoció con una reducción clínicamente significativa de los puntajes parciales en dismenorrea (MD 3.28; 95% CI: 1.04-5.52; $P < 0.001$), y de las semanas 0-16 (MD 10.60; 95% CI: 5.51-15.68; $P < 0.001$). En el análisis PP, se observaron resultados similares: el placebo no mostró cambios significativos (Figura 3).

Medidas de resultados secundarias

Las medidas secundarias de resultados se sometieron a un análisis PP (0 y 24 semanas). Con respecto a la calidad de vida, el grupo del estrógeno potenciado exhibió mejora en tres de las ocho dimensiones de SF-36: dolor corporal (MD - 13.71; 95% CI - 25.49 a - 1.92 $P = 0.013$), vitalidad (MD - 13.82; 95% CI: - 26.38 a - 1.27 $P = 0.022$), así como salud mental (MD - 14.35; 95% CI: - 27.58 a -1.12; $P = 0.025$). El grupo placebo no mostró ninguna mejora significativa (Figura 4).

Los síntomas de depresión (puntaje BDI) mostraron una mejoría significativa solamente en el grupo del estrógeno potenciado (MD 11.53; 95% CI: 4.16 - 18.90; $P < 0.001$) (Figura 5). Es importante recalcar que este grupo mostró una mejora significativa en el puntaje de BDI en el punto de arranque, a comparación del grupo placebo (MD 10.13; 95% CI: - 18.04 a - 2.21; $P = 0.004$). Los síntomas de ansiedad (puntaje BAI) mostraron una mejoría significativa en ambos grupos (MD 5.43; 95% CI: 2.11 - 8.74; $P = 0.001$).

Eventos Adversos

El abandono relacionado con eventos adversos ocurrió solamente en una paciente del grupo del estrógeno potenciado (punteo). Eventos adversos posiblemente relacionados con la droga ocurrieron en cuatro pacientes del grupo del estrógeno potenciado (nasofaringitis, leucorrea y diarrea) y 11 pacientes del grupo de placebo (dolor de cabeza, nasofaringitis, aftas, náusea, dolor estomacal, leucorrea, cistitis, estreñimiento, liquen plano y herpes simple).

Discusión

En el presente estudio, tanto los análisis de intención de tratar y por protocolo, demostraron una reducción significativa de EAPP en mujeres con endometriosis tras 24 semanas de tratamiento con tres potencias de 17-beta estradiol (12cH, 18cH y 24cH) a comparación de los resultados EVA (puntajes EAPP globales y parciales). La presencia de endometriosis profunda, puntajes altos de EAPP en el punto de arranque y la obstinación al tratamiento convencional denotan un nivel alto de severidad de la enfermedad previamente al tratamiento y también apuntan a la relevancia de la respuesta terapéutica obtenida.

En función de la necesidad de tratamiento global para endometriosis [34], la mejoría que se encontró en la calidad de vida de los participantes (SF-36) y síntomas de depresión (BDI) indican que el estrógeno potenciado puede ser beneficioso para el tratamiento de esta condición. Tomando también en cuenta la seguridad (pocos eventos adversos con intensidad leve) y bajo costo del tratamiento homeopático, la Homeopatía podría agregarse al tratamiento convencional de rutina de la endometriosis como un recurso terapéutico complementario [13], análogo a lo que ocurre con otros desórdenes (infecciones del tracto respiratorio superior, alergias respiratorias, diarrea infantil, otitis aguda media, síndrome premens-trual, menopausia, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, desorden de déficit de atención hiperactivo, entre otros) y en concordancia con evidencias favorables demostradas en revisiones sistemáticas y meta-análisis [35-40].

Con respecto a la respuesta terapéutica de las tres potencias de 17-beta estradiol utilizadas consecutivamente, se encontró un gran incremento (12cH) seguido de un efecto continuo y progresivo (18cH y 24 cH), lo cual indica eficacia terapéutica sin importar la potencia utilizada.

Como limitaciones del estudio, el tamaño reducido de la muestra, y la duración del tratamiento y el seguimiento fueron cortos. Otro aspecto es con respecto al criterio de inclusión, ya que fue requerido un diagnóstico de endometriosis con base en un ultrasonido transvaginal después de preparación intestinal o MRI, las cuales fueron seleccionadas por su alta precisión cuando son llevadas a cabo por radiólogos experimentados [5-10]. A pesar de que las limitaciones derivadas de la muestra pequeña podrían minimizarse replicando el protocolo utilizado en estudios más amplios o multicéntricos, la tasa de abandono (18%) apunta a la dificultad de mantener a pacientes

con enfermedades severas y obstinación a tratamiento en una prueba clínica aleatorizada durante un largo período de tiempo. Estudios observacionales en el futuro con muestras más amplias y llevados a cabo durante períodos de tiempo más largos, podría consolidar los resultados hallados. Adicionalmente, métodos de imagen pueden también incluirse en estudios de mayor duración para cuantificar la posible reducción de lesiones a lo largo del tratamiento.

Aunque la ausencia de estudios similares en la literatura dificultó el cálculo del tamaño de la muestra, los resultados reportados aquí facilitarán estimaciones en futuros estudios. Como fortaleza particular de este estudio es posible recalcar la preocupación con la calidad metodológica del protocolo evaluado, lo cual nos llevó a cumplir con el criterio de inclusión/exclusión, métodos de aleatorización/cegamiento, así como métodos y técnicas para recolección de datos, registros y análisis.

Para concluir, en el presente estudio de 24 semanas, el cual fue aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, el estrógeno potenciado se asoció con una mejoría significativa del EAPP, calidad de vida y síntomas de depresión en mujeres con síntomas de endometriosis. Es posible que el estrógeno potenciado pueda ser un tratamiento complementario efectivo y bien tolerado para el dolor y los síntomas mentales de la endometriosis.

Intereses Competitivos

El presente estudio fue el proyecto postdoctoral de Marcus Zulian Texeira en el departamento de Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina, Universidad de Sao Paulo.

Contribuciones de los Autores

Todos los autores participaron en el diseño, la redacción del manuscrito y la discusión crítica de este estudio, asumiendo responsabilidad por el manuscrito. MZT, SP y EBC llevaron a cabo las aplicaciones para las aprobaciones requeridas. MZT reclutó y trató a las pacientes. MZT, SP y ECB tienen acceso a todos los datos y participaron en el análisis e interpretación de datos.

Fuentes de financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento.

Declaración de conflictos de intereses

MZT, SP y ECB no tienen ningún interés comercial, financiero, y/o alguna otra relación con fabricantes de farmacéuticos, equipo de laboratorio, y/o aparatos médicos, o con proveedores de servicios relacionados con la medicina.

Reconocimientos

Agradecemos a Marcia Aparecida Gutiérrez, quien es farmacéutica homeopática (Farmacia Homeopática Sensitiva, Sao Paulo, Brasil) por preparar y proveer de manera gratuita los medicamentos homeopáticos que fueron utilizados en el presente estudio.

REFERENCIAS

1. Bellelis P, Dias Jr. JA, Podgaec S, Gonzalez M, Baracat EC, Abrao MS. Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis – a case series. *Rev Assoc Med Bras* 2010;56:467–71.
2. Schliep KC, Mumford SL, Peterson CM, et al. Pain typology and incident endometriosis. *Hum Reprod* 2015;30:2427–38.
3. Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, Barakat H, Vieira M, Bréart G. Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. *Hum Reprod* 2003;18:760–6.
4. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update* 2005;11:595–606.
5. Abrao MS, Gonçalves MO, Dias Jr. JA, Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and 54 M.Z. Teixeira et al. / *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 211 (2017) 48–55magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod* 2007;22:3092–7.
6. Goncalves MO, Dias Jr. JA, Podgaec S, Averbach M, Abrão MS. Transvaginal ultrasound for diagnosis of deeply infiltrating endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104:156–60.
7. Goncalves MO, Podgaec S, Dias Jr. JA, Gonzalez M, Abrao MS. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. *Hum Reprod* 2010;25:665–71.

8. Hudelist G, English J, Thomas AE, Tinelli A, Singer CF, Keckstein J. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:257–63.
9. Vimercati A, Achillarre MT, Scardapane A, et al. Accuracy of transvaginal sonography and contrast-enhanced magnetic resonance-colonography for the presurgical staging of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:592–603.
10. Menakaya U, Infante F, Condous G. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod* 2013;28:3162–3.
11. Rodgers AK, Falcone T. Treatment strategies for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:243–55.
12. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29:400–12.
13. Johnson NP, Hummelshoj L. World endometriosis society montpellier consortium: consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod* 2013;28:1552–68.
14. Teixeira MZ. Scientific evidence of the homeopathic epistemological model. *Int J High Dilution Res* 2011;10:46–64.
15. Teixeira MZ. Rebound effect of modern drugs: serious adverse event unknown by health professionals. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2013;59:629–38.
16. Teixeira MZ. Homeopathic use of modern medicines: utilisation of the curative rebound effect. *Med Hypotheses* 2003;60:276–83.
17. Teixeira MZ. New homeopathic medicines: use of modern drugs according to the principle of similitude. *Homeopathy* 2011;100:244–52.
18. Teixeira MZ. 'New Homeopathic Medicines' database: a project to employ conventional drugs according to the homeopathic method of treatment. *Eur J Integr Med* 2013;5:270–8.
19. Teixeira MZ. New Homeopathic Medicines: use of modern drugs according to the principle of similitude. São Paulo: Marcus Zulian Teixeira; 2010. Available at <http://www.newhomeopathicmedicines.com>.
20. Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Homeopathic treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT02427386. Available at: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02427386>.
21. Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Protocol of randomized controlled trial of potentized estrogen in homeopathic treatment of chronic pelvic pain associated with endometriosis. *Homeopathy* 2016;105:240–9.
22. Teixeira MZ, Guedes CH, Barreto PV, Martins MA. The placebo effect and homeopathy. *Homeopathy* 2010;99:119–29.
23. Farmacopeia Homeopatica Brasileira [Brazilian homeopathic pharmacopoeia]. 3rd edn Brasília: Anvisa; 2011. Available at: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/3a_edicao.pdf.
24. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item short-Form health survey (SF-36). I. conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473–83.
25. Ciconelli RM, Ferra MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36) [Brazilian-Portuguese version of the SF-36. A reliable and valid quality of life outcome measure]. *Rev Bras Reumatol* 1999;39:143–50.
26. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Manual of beck depression inventory II. San Antonio: Psychological Corporation (Harcourt Brace and Company); 1996.
27. Beck AT, Steer RA. Beck anxiety inventory manual. San Antonio: Psychological Corporation (Harcourt Brace and Company); 1993.
28. Bayoglu Tekin Y, Dilbaz B, Altinbas SK, Dilbaz S. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorges- rel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue. *Fertil Steril* 2011;95:492–496.
29. Kirwood BR, Sterne JAC. Essential medical statistics. 2nd edn Massachusetts: Blackwell Science; 2006.
30. Begg C, Cho M, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials e The CONSORT statement. *JAMA* 1996;276:637–639.
31. Dean ME, Coulter MK, Fisher P, Jobst KA, Walach H. Reporting data on homeopathic treatments (RedHot): a supplement to CONSORT. *Homeopathy* 2007;96:42–45.
32. McCullagh P, Nelder JA. Generalized linear models. 2nd ed. New York: Chapman and Hall; 1989.
33. Neter J, Kutner MH, Nachtsheim.
34. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:2698–704.
35. Linde K, Clausius N, Ramirez G, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet* 1997;350:834–43.
36. Jacobs J, Jonas WB, Jiménez-Pérez M, Crothers D. Homeopathy for childhood diarrhea: combined results and metaanalysis from three randomized, controlled clinical trials. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:229–34.
37. Coulter MK, Dean ME. Homeopathy for attention deficit/hyperactivity disorder or hyperkinetic disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD005648.
38. Davidson JR, Crawford C, Ives JA, Jonas WB. Homeopathic treatments in psychiatry: a systematic review of randomized placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2011;72:795–805.
39. Hahn RG. Homeopathy: meta-analyses of pooled clinical data. *Forsch Komplementmed* 2013;20:376–81.
40. Mathie RT, Lloyd SM, Legg LA, et al. Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2014;3:142.

Estudio aleatorizado, doble ciego, sobre la eficacia del tratamiento homeopático en niños con amigdalitis recurrente

Sergio E. Furuta¹, Luc L.M. Weckx²,
Claudia R. Figueiredo³

* Versión revisada del artículo publicado en la Revista de Homeopatía. 2007;70:21-26.

¹MA en homeopatía; investigador, materia Otorrinolaringología Pediátrica, Escuela de Medicina de São Paulo / Universidad Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP); BC en pediatría, BC en homeopatía; miembro, Cámara Técnica de Homeopatía, Consejo Médico Regional del Estado del São Paulo (CREMESP); ²Profesor catedrático, Departamento de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, EPM/UNIFESP; ³MD, PhD; BC en otorrinolaringología, Homeopatía BC, Brasil.
Correo s.furuta@uol.com.br

Resumen

Objetivo: La eficacia y seguridad del tratamiento homeopático fueron investigadas en niños con amigdalitis recurrente para la que se indicaba cirugía. **Métodos:** Estudio clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego, que incluyó 40 niños de entre 3 y 7 años de edad; 20 niños fueron tratados con medicación homeopática y otros 20 niños, con placebo. El seguimiento fue de 4 meses por niño. La evaluación de los resultados fue clínica mediante un cuestionario estándar y examen clínico el primer y último día de tratamiento. La amigdalitis recurrente se definió como ocurrencia de 5 a 7 episodios de amigdalitis bacteriana aguda al año. **Resultados:** Del grupo de 18 niños que completó el tratamiento homeopático, 14 no presentó episodio alguno de amigdalitis bacteriana aguda; del grupo de 15 niños que recibió placebo, 5 pacientes no presentaron amigdalitis. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,015$). Ninguno de los pacientes presentó efectos secundarios. **Conclusiones:** El tratamiento homeopático fue efectivo en niños con amigdalitis recurrente, en comparación con el placebo; a 14 niños (78%) ya no se les indicó cirugía. El tratamiento homeopático no se asoció con eventos adversos.

PALABRAS CLAVE:

Homeopatía; Amigdalitis recurrente; Niños; Ensayo controlado aleatorizado.

Abstract

Objective: The efficacy and safety of homeopathic treatment was investigated on children with recurrent tonsillitis justifying surgery. **Methods:** Prospective, randomized, double-blind clinical trial that included 40 children between ages of 3 to 7 years old; 20 children were treated with homeopathic medication and 20 children with placebo. Follow up was 4 months per child. Assessment of results was clinical by means of a standard questionnaire and clinical examination on the first and last day of treatment.

*Recurrent tonsillitis was defined as 5 to 7 episodes of bacterial acute tonsillitis per year. **Results:** From the group of 18 children who completed homeopathic treatment, 14 did not present any episode of acute bacterial tonsillitis; from the group of 15 children who received placebo 5 patients did not present tonsillitis; this difference was statistically significant ($p= 0,015$). None of the patient exhibited side effects. **Conclusions:** Homeopathic treatment was effective in children with recurrent tonsillitis compared to placebo, 14 children (78%) were no longer indicated surgery. Homeopathic treatment was not associated with adverse events.*

KEYWORDS:

Homeopathy; Recurrent tonsillitis; Children; Randomized controlled trial.

Reedición de "Furuta SE, Weckx LLM, Figueiredo CR. Randomized, double-blind trial on the efficacy of homeopathic treatment in children with recurrent tonsillitis. Rev Homeopatia (São Paulo). 2017;80(3/4):136-141". Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/en/hom-12040?lang=en>

Introducción

La amigdalitis aguda es una inflamación infecciosa aguda de las amígdalas palatinas. Frecuentemente la indicación es tratamiento con antibióticos. En la primera mitad del siglo XX, la amigdalectomía y adenoidectomía llegaron a indicarse como cirugía de rutina en presencia de síntomas mínimos para la mayor parte de las enfermedades de la infancia. Comenzando en la década de los sesenta, varios estudios demostraron la ineficacia de la cirugía en muchos casos y surgieron dudas en relación con su indicación. En ese momento comenzó a realizarse investigación sobre el papel inmunológico del anillo linfático de Waldeyer, lo cual tuvo como resultado una indicación más conservadora y sensata de la cirugía [1].

La homeopatía, formulada por el doctor alemán Samuel Hahnemann en 1796, se ha utilizado con éxito para la prevención y tratamiento de la enfermedad de la amígdala palatina y faríngea, con reducción del número de pacientes a los que se les indicó cirugía [2]. Sin embargo, la literatura sobre la eficacia de la homeopatía es escasa.

El presente estudio aleatorizado doble ciego buscó evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento homeopático en niños con indicación de amigdalectomía para la amigdalitis recurrente.

Materiales y métodos

Pacientes

Cuarenta pacientes atendidos en la clínica ambulatoria de otorrinolaringología pediátrica de la Escuela de Medicina de São Paulo, Universidad Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP) y Hospital São Paulo, fueron seleccionados de marzo de 2000 a septiembre de 2001. Los participantes elegibles eran niños de 3 a 7 años de edad con indicación de amigdalectomía para amigdalitis recurrente mientras esperaban la cirugía. Se excluyó a los pacientes con enfermedades sistémicas o inmunodeficiencia.

La amigdalitis bacteriana aguda se definió como la presencia de

dolor de garganta, fiebre (> 37.8 °C), postración, dolor en la deglución, falta de apetito y agrandamiento de los nódulos linfáticos del cuello; hiperemia, hinchazón y exudado purulento en el examen físico [3]. La amigdalitis aguda recurrente se definió como la ocurrencia de 5-7 episodios/año [4].

Los participantes fueron asignados de forma aleatoria y ciega a dos subgrupos: I – $n = 20$, que recibió tratamiento homeopático por 4 meses; II – $n = 20$, que recibió placebo por 4 meses.

Los padres/tutores fueron informados de los objetivos del estudio y firmaron un formato de consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación de EPM/UNIFESP (decisión no. 012/00).

Tratamiento

El tratamiento consistió en la administración de tres medicamentos homeopáticos para todos los pacientes en el grupo I, seleccionados con base en la experiencia de Costa [5] y Linhares [2]: 1) medicina constitucional individualizada, es decir, elegida con base en la similitud de los signos y síntomas físicos y mentales del paciente recogidos durante la entrevista y examen físico. Los remedios fueron administrados en una potencia de 30 cH en una sola dosis. Los pacientes fueron evaluados cada 4 semanas a lo largo de 4 meses. Los medicamentos fueron seleccionados usando el Repertorio Homeopático Digital II [6]; 2) *Baryta carbonica* 6cH, diariamente, a lo largo de 4 meses, cuya evidencia acumulativa coincide con las características locales de las amígdalas palatinas; y 3) medicamento isopático compuesto de *Streptococcus* β -hemolíticos, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y Amígdala, en potencia 12cH, diariamente, durante 4 meses.

El grupo II recibió placebo en lugar del remedio constitucional, una sola dosis; placebo en lugar de *Baryta carbonica* 6cH; y placebo en lugar de combinación isopática. Estos dos últimos fueron administrados diariamente durante 4 meses.

Tanto investigadores como pacientes estuvieron sujetos a enmascaramiento en relación con la intervención. La aleatorización fue realizada por el farmacéutico homeópata que preparó el medicamento. El código sólo se rompió después del final del tra-

tamiento de todos los pacientes. El placebo fue etanol al 30%, que es el solvente utilizado para la preparación de medicamentos homeopáticos. El etanol se utiliza como conservador. Todos los medicamentos se prepararon conforme a la Farmacopea Homeopática Brasileña [7].

La evaluación clínica incluyó la aplicación de un cuestionario una vez al mes durante 4 meses, para investigar la frecuencia e intensidad de los episodios de amigdalitis. Además, todos los participantes fueron sometidos a evaluación otorrinolaringológica (inspección oral, rinoscopia anterior y otoscopia) en el primer y último día del tratamiento, realizada por un otorinolaringólogo del equipo de otorrinolaringología pediátrica, EPM/UNIFESP.

Los pacientes que desarrollaron amigdalitis bacteriana aguda durante el período del estudio fueron tratados con agentes antimicrobianos. Al final del estudio, todos los casos con indicación quirúrgica fueron remitidos a cirugía.

Análisis estadístico

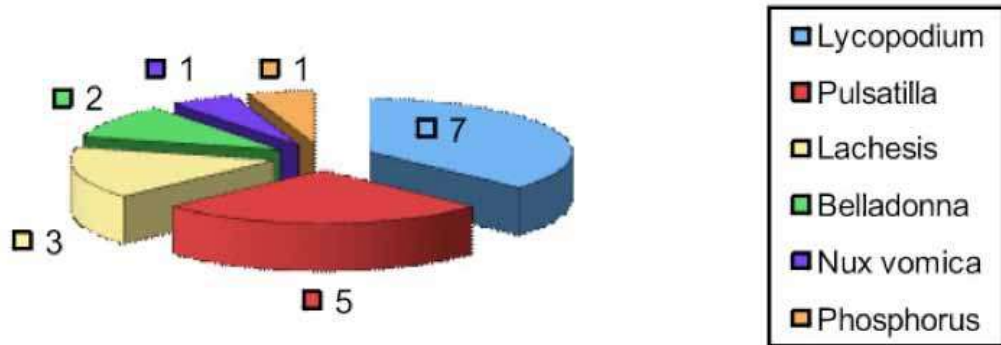
El análisis estadístico se realizó mediante prueba exacta de Fisher o una extensión de tablas mayores a 2 x 2. El nivel estadístico se especificó en $p = 0.05$ (5).

Resultados

Cuarenta niños de entre 3 y 7 años de edad diagnosticados con amigdalitis recurrente e indicación de cirugía fueron enrolados inicialmente. Sin embargo, sólo 33 pacientes completaron el estudio. 20 (61%) eran mujeres y 13 (39%) eran varones. Siete participantes abandonaron el estudio, siendo 2 del grupo I (homeopatía) y 5 del grupo II (placebo). Los dos niños en el grupo I abandonaron el estudio debido a que vivían demasiado lejos del hospital (casos 24 y 37). En el grupo de placebo, un niño cambió de ciudad (caso 4), uno presentó amigdalitis y convulsión febril (caso 22) y tres abandonaron el estudio por razones desconocidas (casos 14, 27 y 37).

Los medicamentos constitucionales seleccionados para los niños en el grupo I fueron: *Lycopodium clavatum*, *Pulsatilla nigricans*, *Lachesis muta*, *Belladonna*, *Nux vomica* y *Phosphorus* (Gráfica 1).

Gráfica 1. Medicamentos individualizados prescritos para la amigdalitis recurrente (grupo I).



Cuatro (22%) participantes en el grupo I (homeopatía) presentaron amigdalitis aguda y fueron tratados con antibióticos; 14 pacientes (78%) no desarrollaron amigdalitis (Tabla 1; Gráfica 2). Diez (67%) pacientes en el grupo II (placebo) presentaron amigdalitis y fueron tratados con antibióticos (Tabla 1; Gráfica 2); 5 pacientes (33%) no presentaron

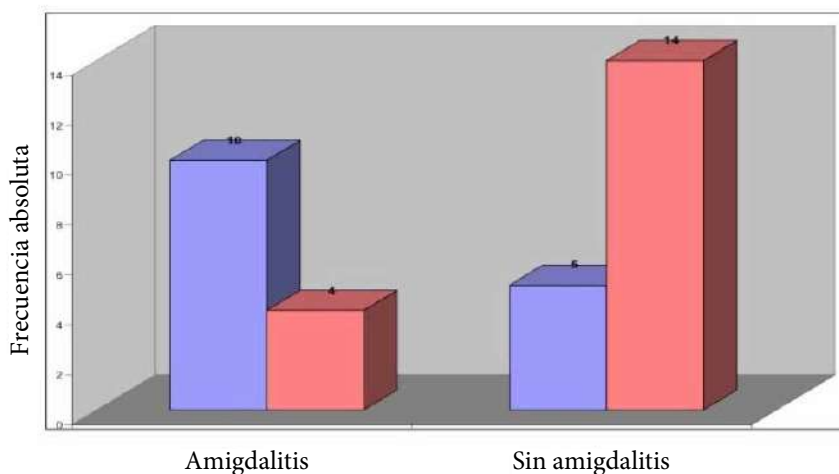
amigdalitis. Los niños 4 y 10, respectivamente, que presentaron amigdalitis fueron remitidos a cirugía.

El análisis estadístico reveló una diferencia significativa ($p = 0.015$) que mostró una mayor eficacia del tratamiento homeopático, en comparación con el placebo. Ningún grupo presentó eventos adversos.

Tabla 1. Progresión clínica de los participantes; prueba exacta de Fisher ($p = 0.015$).

Grupo	Sin Amigdalitis	Amigdalitis	Total
Placebo	5	10	15
Intervención	14	4	18
Total	19	14	33

Gráfica 2. Progresión clínica de los participantes; prueba exacta de Fisher ($p = 0.015$) (azul: placebo; rojo: intervención).



Discusión

La homeopatía se utiliza como opción para el tratamiento de la amigdalitis, evitando así el abuso de antibióticos y reduciendo la indicación quirúrgica. En 1941, Lustoza [8] publicó un artículo titulado “Throat diseases and their homeopathic treatment” [Enfermedades de garganta y su tratamiento homeopático], que es válido hasta la fecha, demostrando así la permanencia de las nociones y tratamientos homeopáticos a lo largo del tiempo.

La bien conocida dificultad para realizar estudios clínicos aleatorizados doble ciego de la homeopatía, se debe a la necesidad de individualizar cada tratamiento, una condición *sine qua non* para la aplicación del principio de similitud terapéutica. La homeopatía aborda al paciente como un todo, más que a sus síntomas o enfermedades. La aplicación del principio de similitud terapéutica llevó a seleccionar seis medicamentos individualizados distintos para un solo y único padecimiento: la amigdalitis recurrente. La duración promedio de la primera consulta fue de 60 minutos. Todos los participantes fueron examinados por un solo y único médico, lo cual limitó el tamaño de la muestra.

El efecto placebo de una buena relación médico-paciente está sujeto a una discusión que opone a los médicos convencionales y a los médicos homeópatas. Los primeros sostienen que la eficacia del tratamiento homeopático se deriva de la sugestión (efecto placebo). Los últimos citan el uso de la homeopatía en animales y niños, quienes no tienen probabilidades de verse influidos por su relación con los médicos. En su estudio con ratas, Gonçalves propuso el modelo experimental para evitar el efecto de la relación “médico-paciente” [9].

Aunque Hahnemann [10] recomendó el uso de un solo remedio para el tratamiento de las enfermedades crónicas, en el presente estudio preferimos una combinación, que incluye el remedio constitucional, un remedio centrado en los órganos y agentes isopáticos, como una función de la experiencia personal de los investigadores Costa [6] y Linhares [2]. Vale la pena observar que *Baryta carbonica* se con-

sidera un remedio clásico para la amigdalitis recurrente, según Cairo [11], Costa [5], Tejada [12], Hom [13] y Linhares [2]. La combinación isopática incluyó remedios preparados a partir de agentes etiológicos de la enfermedad como material de partida, a saber *Streptococcus* β -hemolíticos, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*, que son los que se relacionan con mayor frecuencia con la amigdalitis bacteriana aguda [15,16].

Un total de 7 pacientes (17.5%) abandonó el estudio, siendo 2 (5%) del grupo I (homeopatía) y 5 (12.5%) del grupo II (placebo). La mayor frecuencia de deserción en este último podría atribuirse a la falta de motivación para continuar con el tratamiento, tal vez debido a falla terapéutica.

La mayor parte de los pacientes que buscan la homeopatía lo hacen porque consideran que es más natural y segura que el tratamiento convencional. En el presente estudio, no se reportaron efectos adversos de los medicamentos homeopáticos.

Conclusiones

Los resultados obtenidos a partir de la evaluación clínica de 33 niños de entre 3 y 7 años de edad con amigdalitis recurrente asignados de forma aleatoria para recibir homeopatía o placebo y que recibieron seguimiento a lo largo de 4 meses, permiten concluir lo siguiente: 1) el tratamiento homeopático fue eficiente; 14 pacientes (78%) del grupo I prescindieron de la cirugía; 2) el tratamiento homeopático no se asoció con efectos secundarios.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Carlos Roberto Dias Brunini por su apoyo y a la farmacéutica homeópata Andréa Cristina de Oliveira por suministrar los medicamentos. Agradecemos a los estudiantes de posgrado de otorrinolaringología pediátrica, por la evaluación de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Rosenfeld RM, Green RP. Tonsillectomy and adenoidectomy: changing trends. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1990;99:187-91.
2. Linhares W. Homeopatia em pediatria. 4a ed. São Paulo: Homeolivros; 2000, p. 49- 50.
3. Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. *Ped Clin North America.* 1989; 36(6):1551-71.
4. Bluestone CB. Current indications for tonsillectomy and adenoidectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1992;101:58-64.
5. Costa RA. Homeopatia atualizada: escola brasileira. 3a ed. Petrópolis: Vozes; 1988, p. 78, 80, 94, 145, 146.
6. Ribeiro Filho A, Bronfman Z. Repertório Homeopático Digital II. São Paulo: Organon; 2000. CD-ROM.
7. Farmacopeia Homeopática Brasileira. 2a ed. parte I. São Paulo: Atheneu; 1997.
8. Lustoza G. Afecções da garganta e seu tratamento à luz da homeopatia. *Rev Homeop.* 1941;6(65/67):231-4.
9. Gonçalves MI. O uso da homeopatia no tratamento de infecção urinária em ratos. MA dissertation, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2001.
10. Hahnemann, CSF. Organon da arte de curar. 6a ed. São Paulo: Robe; 1996.
11. Cairo N. Guia de medicina homeopática. 21a ed. São Paulo: Livraria Teixeira; 1982, p. 673, 1041, 1042.
12. Tejada JMP. Tratamiento actual de las faringoamigdalitis. *Homeopatía Mex.* 1991;(553):16-21.
13. Hom JCDF. La amigdalitis aguda y crónica y su tratamiento homeopático. *Homeopatía Mex.* 1992;60(559):9-15.
14. Silva VC, Figueiredo CR, Weckx LLM. Amigdalites. *Rev Bras Med.* 1999;56:15-26.
15. Figueiredo CR, Pignatari SSN, Valera FCP, et al. Rinossinusites e faringotonsilites na infância. *Pediatria Moderna.* 2001;12:647-56.

¿Los medicamentos homeopáticos provocan agravación o efectos adversos dependientes de los fármacos?

Flávio Dantas*

*MD, BC en homeopatía, BC en medicina Interna, LLM; profesor, Ética Médica y Homeopática, Escuela de Medicina, Universidad Federal de Uberlândia; PhD, Medicina; becario post-doctoral del hospital homeopático Royal London Homoeopathic Hospital; representante regional, miembro, Cámara Técnica de Homeopatía, Consejo Médico Regional del Estado de São Paulo (CREMESP); consejero, Consejo de Salud Estatal de São Paulo, Brasil. Correo: dantas@ufu.br

Resumen

La valoración crítica de la seguridad de los medicamentos homeopáticos se ha desarrollado recientemente. Esta cuestión es relevante para la toma de decisiones de los médicos, pacientes y dependencias regulatorias de fármacos. A pesar de la aparente inverosimilitud de la acción de los medicamentos homeopáticos debido a los procesos farmacotécnicos de la dilución y agitación empleados para su preparación, existen reportes en la literatura médica convencional sobre la toxicidad de los medicamentos homeopáticos, incluyendo eventos que aparentemente ponen en riesgo la vida. Las revisiones sistemáticas de estudios clínicos controlados aleatorizados muestran que los medicamentos homeopáticos provocan más efectos adversos que el placebo, aunque leves y transitorios. El establecimiento de un sistema de monitoreo en línea para la recolección de datos sobre los efectos adversos de los medicamentos homeopáticos, herbolarios o convencionales, es relevante para una evaluación no sesgada de la información reunida a partir de los consumidores y proveedores de atención médica.

PALABRAS CLAVE:

Homeopatía; Seguridad de los pacientes; Efectos adversos; Agravación homeopática.

Abstract

Critical appraisal of the safety of homeopathic medicines developed recently. This matter is relevant for decision making by doctors, patients and drug regulatory agencies. Despite the apparent implausibility of the action of homeopathic medicines due to the pharmacotechnical processes of dilution and agitation used for their preparation, there are reports in the conventional medical literature on the toxicity of homeopathic medicines, including apparently life-threatening events. Systematic reviews of randomized controlled trials show that homeopathic medicines cause more adverse effects than placebo, albeit mild and transient. Establishing an online monitoring

system for collection of data on the adverse effects of homeopathic, herbal or conventional medicines is relevant for non-biased assessment of the information gathered from consumers and health care providers.

KEYWORDS:

Homeopathy; Patient safety; Adverse effects; Homeopathic aggravation.

Reedición de "Dantas F. Do homeopathic medicines cause drug-dependent adverse effects or aggravations? Rev Homeopatia (São Paulo). 2017;80(3/4):142-150". Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-973277?lang=en>

Introducción

La seguridad de la homeopatía ha sido abordada de forma más escasa que su eficacia. Las razones podrían ser la inverosimilitud de que medicamentos en diluciones tan altas provoquen efectos adversos, o bien la falta de una explicación razonable y científicamente consistente de los efectos de los medicamentos homeopáticos. Sin embargo, la seguridad es una cuestión altamente relevante para los médicos homeópatas, dependencias regulatorias de fármacos y pacientes. También es relevante para la evaluación de los síntomas físicos y mentales que aparecen en los individuos enfermos, complementando así la información obtenida de los estudios patogénicos homeopáticos (HPT, por sus siglas en inglés) realizados con individuos aparentemente sanos.

La homeopatía ha sido una víctima histórica de la **desinformación y deformación** al ser abordada en los cursos de farmacología de las escuelas de medicina. Un examen de los libros de texto de farmacología realizado en 1985 mostró que los autores presentaron sólo dos actitudes en relación con la homeopatía: o la ignoraron, o bien afirmaron que no era efectiva, sino que meramente actúa como placebo, aunque sin proporcionar evidencias científicas para tal afirmación [1]. Este hallazgo fue corroborado más de 20 años después en un examen de estudiantes de medicina [2]. El objetivo del presente artículo es describir el avance del conocimiento científico sobre la seguridad de la homeopatía para arrojar luz sobre cuestiones relacionadas con la ocurrencia de efectos adversos y la diferenciación entre la homeopatía y el efecto placebo.

Evaluación de la seguridad de la homeopatía

Los reportes de los supuestos efectos adversos provocados por los medicamentos homeopáticos publicados en revistas especializadas sin revisores especializados en homeopatía, ilustran una contradicción que pudiera ser alimentada por el prejuicio, intereses particulares o pasiones ciegas. ¿Resulta razonable creer que un medicamento al que no se le atribuye efectividad, sino que actúa a través de un mero efecto placebo, pueda ser capaz de provocar pancreatitis? [3]; ¿o que pueda provocar efectos adversos severos, aunque no tenga ningún beneficio terapéu-

tico, es decir, parezca más un tóxico que un medicamento? [4]. En los dos casos recién mencionados, los fármacos utilizados contenían distintos extractos de plantas, lo que técnicamente los descalifica como medicamentos homeopáticos. En 2010, en Israel se atribuyeron riesgos severos a la vida al uso de una fórmula homeopática de venta libre para el cólico infantil [5]. Los científicos involucrados con la homeopatía le dieron una interpretación distinta a ese episodio [6], asociando tales eventos con los efectos patogénicos detectados en los HPT realizados con voluntarios aparentemente sanos.

La ocurrencia de efectos patogénicos después del uso de un medicamento homeopático prescrito de forma incorrecta, es parte de la experiencia clínica de los homeópatas experimentados. Para mencionar tan sólo un ejemplo, uno de los estudiantes de medicina que asistió al curso sobre Introducción a la Homeopatía impartida en la Escuela de Medicina de la Universidad Federal de Uberlândia (UFU), llevó a consulta a su sobrino de 7 años de edad en la clínica ambulatoria del Hospital Universitario. Siendo la obesidad el único problema del niño, no hubo necesidad de ninguna otra prescripción, sino sólo de orientación sobre la dieta. Sin embargo, a solicitud insistente del estudiante, se prescribió *Calcarea carbonica* 30cH en dosis semanales. Menos de 2 semanas después, el estudiante preguntó si el hecho de que su sobrino hubiera robado dinero de su abuela por primera vez en su vida (que después devolvió, probablemente por sentirse culpable) pudiera atribuirse al remedio. El síntoma 'roba dinero' se atribuye a *Calcarea carbonica* en muchos trabajos sobre los repertorios y materia médica homeopática. ¿Mera casualidad? ¿Un efecto patogénico de la *Calcarea carbonica* en un individuo sensible?

Los efectos de los medicamentos homeopáticos sobre los seres humanos podrían evaluarse científicamente bajo dos circunstancias: con su uso en voluntarios aparentemente sanos y en pacientes sujetos a tratamientos homeopáticos. En este último caso, podrían ocurrir efectos indeseables o la denominada 'agravación homeopática'. La primera revisión sistemática sobre este tema fue publicada en el año 2000 por este autor y Hagen Rampes [7]. Preparamos un formato *ad hoc* para extraer datos de los estudios clínicos, estudios HPT y reportes de casos y evaluar los aspectos metodológicos de los estudios clínicos y reportes de los efectos adversos. Estos últimos se clasificaron conforme a las cuatro categorías de causalidad formuladas por Naranjo *et al.* [8]: definida, probable, posible o dudosa.

Nuestro estudio busco localizar descrip-

ciones de efectos adversos de medicamentos homeopáticos a través de una búsqueda en bases de datos electrónicas (MEDLINE, TOXLINE, EMBASE, MCAT/AMED; HOM-INFORM), búsqueda manual en revistas científicas médicas (homeopáticas o no), memorias de congresos, bibliografías, revisiones de la literatura, estudios clínicos y otros estudios relevantes publicados en inglés de 1970 a 1995. También examinamos la información proporcionada por las compañías farmacéuticas homeopáticas y las dependencias regulatorias de fármacos en Estados Unidos (Administración de Fármacos y Alimentos) y el Reino Unido (Comité sobre Seguridad de los Medicamentos). Además, nos pusimos en contacto con especialistas en homeopatía. Todos los estudios clínicos incluidos fueron analizados de forma independiente por los dos autores (FD y HR). Los estudios HPT fueron analizados por un par distinto de examinadores (uno de ellos FD). Todos los artículos incluidos fueron revisados conforme a criterios previamente especificados. Se desarrollaron formatos individuales para la recolección de datos para los reportes de casos, estudios HPT y estudios clínicos. La calidad de los estudios y atribución de causalidad de los efectos adversos fue realizada de forma independiente por dos examinadores. Los casos de desacuerdo fueron resueltos por consenso.

Para el propósito del estudio, los medicamentos homeopáticos fueron definidos como sustancias potencialmente tóxicas o patogénicas preparadas conforme a las estipulaciones en las farmacopeas homeopáticas (por lo tanto, los medicamentos de extractos naturales y no homeopáticos, es decir, no sujetos a dilución y agitación, fueron excluidos). Los efectos adversos fueron considerados como cualquier efecto desagradable y no deseable atribuido a un medicamento homeopático administrado en las dosis usuales a seres humanos con fines terapéuticos. Estos últimos incluyeron signos y síntomas físicos y mentales, así como cambios en las pruebas de laboratorio de muestras biológicas o directamente obtenidas de los pacientes, así como otros factores relacionados con la calidad de vida de los pacientes.

Estudios clínicos controlados aleatorizados: La incidencia de efectos adversos reportados fue más alta en el grupo que usó medicamentos homeopáticos que en el grupo que recibió placebo (9.40 vs. 6.17, respectivamente). El cociente de probabilidades (OR, por sus siglas en inglés) para los medicamentos homeopáticos frente al placebo, fue de 2.09 (intervalo de confianza del 95% – CI: 1.52-2.88). Debe advertirse que estos resultados se vieron fuertemente influenciados por un solo estudio con OR de 4.6. Los efectos reportados fueron generalmente

leves y transitorios, como muestra la Tabla 1.

De los 55 estudios clínicos analizados, sólo 19 reportaron efectos adversos. De éstos, sólo dos proporcionaron detalles sobre cómo se obtuvo la informa-

ción. Once estudios reportaron efectos adversos con el uso tanto de medicamentos homeopáticos como de placebo. Dos estudios con más de 30 pacientes por grupo no reportaron efecto adverso alguno.

Tabla 1. Efectos adversos (AE, por sus siglas en inglés) de los medicamentos homeopáticos reportados en los estudios clínicos (1970-1995).

Autor/año	Medicamentos	Incidencia de AE con medicamentos homeopáticos	Incidencia de AE con placebo	AE reportado
Lökken, 1995	Arnica 30x	5 / 24	5 / 24	Quejas no específicas (dolor de cabeza, mareos).
Reilly, 1994	Alergeno 30cH	1 / 11	2 / 13	Agravación.
Reilly, 1986	Polen 30cH	11 / 56	11 / 52	Agravación.
Reilly, 1985	Polen 30cH	1 / 10	7 / 25	Agravación.
Labrecque, 1992	Thuja 30cH, Antimonium crudum 7cH, Nitricum acidum 7cH	2 / 84	4 / 87	Dolor de estómago, heces blandas, sarpullido cutáneo, cansancio.
Attena, 1995	Anas barbariae 200cH	77 / 783	17 / 790	Agravación de los síntomas de resfriado: dolor muscular, fiebre baja, escurrimiento nasal, dolor de cabeza, sarpullido cutáneo, comezón, dolor de oído.
Wiesenaue, 1995	Galphimia glauca 4x	0 / 64	1 / 68	Náusea leve en la mañana.
Ernst, 1990	Fórmula de plantas, tintura madre a 4x	0 / 31	0 / 30	Ninguno.
Jansen, 1992	Medicina individualizada 30c a 1000c	0 / 6	1 / 4	Agravación repetida (placebo).
Jacobs, 1994	Medicina individualizada 30c	0 / 43	0 / 44	Ninguno.
De Klerk, 1994	Medicina individualizada 6c a 200c	12 / 86	13 / 84	Irritabilidad, fiebre, dolor de cabeza, agresividad (2), eczema, vómito, sudoración (2), sarpullido cutáneo (2), cambios de humor, terquedad, hiperactividad, secreción del oído, constipación, intranquilidad, tos, dolor de estómago, náusea, epistaxis, convulsiones, albuminuria

Estudios patogénicos homeopáticos: Se analizaron 15 estudios HTP publicados en el Reino Unido. Un estudio no incluyó controles, 12 emplearon un grupo paralelo que recibió placebo y 2 más tuvieron un diseño cruzado. Los estudios sometieron a prueba distintos medicamentos en diluciones que oscilaron de 3x a 200c. La incidencia media global de los efectos patogénicos fue de 54.3%, mientras que la incidencia media de los síntomas por voluntario

sensible fue de 18.8. En general, se reportaron 267 efectos patogénicos por estudio HPT (con variación de 0 a 1,100). Los efectos reportados no difirieron mucho de aquellos descritos como nocebo en estudios de fase I realizados con voluntarios sanos. Sin embargo, la calidad metodológica de los estudios, evaluada por medio de un índice *ad hoc*, fue muy baja.

Reportes de casos: Un número extremadamente bajo de reportes de casos publicados en revistas especializadas homeopáticas describió los efectos adversos entre pacientes tratados con medicamentos homeopáticos. Se analizó un total de 19 artículos que describieron reportes de casos o series de casos e información sobre efectos adversos. La mayor parte de los artículos publicados en revistas especializadas homeopáticas reportaron agravación de los síntomas previos después de la ingesta de medicamentos homeopáticos. Fueron raros los artículos que abordaron la ocurrencia de efectos adversos con medicamentos homeopáticos publicados en revistas especializadas no homeopáticas. En todos los casos (excepto en uno, en donde se utilizó una mezcla de polen de pasto), el medicamento consistió de mezclas de medicamentos homeopáticos diluidos y tintura madre de plantas o concentraciones tóxicas bajas de metales o ácidos. El nivel de causalidad se calificó como muy bajo. Aunque no fue posible concluir que cualquier medicamento particular indujo más efectos adversos, se reportaron casos con el uso de *Pulsatilla*, *Baryta carbonica*, *Sulphur*, *Calcarea carbonica*, *Sepia*, *Belladonna*, *Ipeca*, *Phosphorus*, *Borax* y agentes isopáticos.

Como se describe en el artículo original [7], no se analizaron los riesgos indirectos asociados con las prescripciones homeopáticas. Sin embargo, los autores supusieron que tales riesgos podrían ocurrir debido a la insuficiente demostración de eficacia para la mayor parte de los padecimientos para los que se indicó homeopatía, a posibles defectos en el diagnóstico clínico (y en la indicación de opciones terapéuticas más adecuadas) y a la excesiva confianza de algunos médicos en el potencial terapéutico de la homeopatía.

Las siguientes fueron las principales conclusiones del estudio: a) los medicamentos homeopáticos podrían provocar efectos adversos, aunque éstos suelen ser leves y transitorios; b) posiblemente no se reportan todos los efectos adversos de los medicamentos homeopáticos; c) hubo varios casos de caracterización inadecuada de los fármacos como medicamentos homeopáticos, dado que no habían sido preparados conforme a las reglas descritas en las farmacopeas homeopáticas; d) los principales riesgos asociados con la homeopatía son indirectos, dependiendo más de los médicos prescriptores que de los medicamentos como tales. Para resumir, los medicamentos homeopáticos puros en diluciones altas prescritos por médicos homeópatas calificados son probablemente seguros y muy raramente provocarían efectos adversos severos.

¿Qué piensan los médicos experimentados sobre los efectos adversos de los medicamentos homeopáticos? Se aplicó un cuestionario a médicos homeópatas que asistieron a una conferencia internacional sobre investigación homeopática realizada en Londres, para investigar su opinión sobre la seguridad de los medicamentos, la frecuencia de los efectos adversos, los medicamentos más asociados con efectos adversos y la comunicación de la posible agravación/efectos adversos a los pacientes. La muestra comprendió 51 médicos de distintos países quienes, en conjunto, representaron 646 años de experiencia clínica con la homeopatía (media: 12.9 años); la mayor parte de los médicos prescribían rutinariamente un solo medicamento (85%). Las preguntas fueron respondidas en una escala de Likert de 5 puntos. La mayor parte de los participantes consideraron que los medicamentos homeopáticos son probablemente seguros (92%), aunque podrían provocar efectos adversos (71%), pero no es probable que causen daños severos (75%). Según el 58% de quienes respondieron, la agravación homeopática no debe incluirse entre los efectos adversos; el 26% tuvo una opinión opuesta. La frecuencia de efectos adversos observada en la práctica fue baja, sólo ocasionalmente (45%) o escasa (41%). El medicamento más asociado con efectos adversos fue *Sulphur* (manifestaciones cutáneas), seguido por *Sepia*, *Lachesis* y *Natrum muraticum*. La mayor parte de los participantes afirmaron que preferían informar a los pacientes de la posible ocurrencia de agravación después de la ingesta del medicamento, que es una ocurrencia incluso deseable, pues representa un signo de pronóstico favorable. Sólo cuatro médicos reportaron no comentar con los pacientes la posible agravación en el momento de realizar la prescripción [9].

Con respecto a la agravación homeopática, Grabia y Ernst [10] publicaron en 2003 una revisión sistemática sobre la ocurrencia de este fenómeno después del uso de medicamentos homeopáticos, en comparación con el placebo en estudios clínicos controlados. Se incluyó un total de 24 estudios. La ocurrencia de agravación fue muy baja. En general, 50 episodios de agravación correspondieron a participantes que recibieron placebo y 63 (26% más) a participantes que recibieron potencias homeopáticas.

Se realizó un estudio prospectivo en una clínica homeopática ambulatoria afiliada al sistema de salud italiano con pacientes tratados con homeopatía clásica, para investigar la incidencia de efectos adversos. El análisis fue realizado por un médico que no había participado en la atención directa a los pacientes. Los resultados mostraron que sólo se habían reportado 9 reacciones adversas a lo largo de

335 consultas consecutivas, lo cual corresponde a una frecuencia extremadamente baja, 2.68%. A su vez, entre los 116 pacientes atendidos en el Hospital Homeopático de Bristol que respondieron un cuestionario sobre la visita de seguimiento (después de 2-6 semanas), el 11% reportó efectos adversos, 24% agravación, 27% nuevos síntomas y 18% reaparición de los síntomas más antiguos [12]. Se requiere de un estudio exhaustivo de la denominada agravación homeopática para mejorar su manejo, incluyendo un conocimiento más preciso de los medicamentos y diluciones que se asocian más con tales eventos. Para lograr un conocimiento preciso sobre los efectos adversos de la homeopatía e incrementar la seguridad de los tratamientos, dichos estudios deben ser prospectivos y a gran escala, con la colaboración integrada de los médicos.

En 2012, Posadzki, Alotaibi y Ernst [13] publicaron una revisión sistemática de los reportes de casos o series de casos que describían efectos adversos de la homeopatía. Se incluyó un total de 38 casos (1,159 pacientes); 30 correspondieron a efectos adversos directos de los medicamentos homeopáticos y 8 a efectos adversos que aparecieron durante el reemplazo de medicamentos convencionales por medicamentos homeopáticos. Según los autores, los efectos adversos variaron de leves a severos, incluyendo cuatro muertes. Los efectos adversos más comunes fueron reacciones alérgicas e intoxicación. Sin embargo, esos autores consideraron erróneamente la tintura madre no diluida de plantas venenosas (v.g., acónito) o tóxicos (v.g., arsénico) como medicamentos homeopáticos. *Rhus toxicodendron* fue el medicamento involucrado con mayor frecuencia en tales reacciones.

El estudio de Posadzki *et al.* fue objeto de una fuerte crítica, incluyendo solicitudes de que se retractaran, dado que incluyó una atribución inadecuada de causalidad (v.g., cáncer de vejiga que apareció 7 días después del uso de un medicamento homeopático [14]) o interpretación inadecuada de atribución del desenlace adverso a la homeopatía que no había sido realizada por los autores del reporte original [15], además de defectos en la descripción de los casos. Uno de los estudios incluidos, realizado por autores brasileños [16], reportó dos casos de alopecia después de mesoterapia designada como “mesoterapia homeopática”. Es un hecho que el tratamiento consistió de inyección de *Lilium compositum*, *Solanum compositum*, *Thuja* y *Tanacetum* en el cuero cabelludo de pacientes con alopecia androgénica, siendo éstos extractos naturales y no medicamentos homeopáticos. Además, los laboratorios cometen errores en la fabricación de medicamentos,

como lo muestra un estudio de 1986 sobre las diferencias entre la concentración de arsénico informada en las etiquetas de 4 de 6 muestras de medicamentos de venta libre vendidos en Estados Unidos, en comparación con las grandes cantidades de arsénico encontradas en dos de tales muestras [17].

Una nueva revisión sistemática sobre los efectos adversos de la homeopatía se publicó en 2016. Esta revisión analizó los estudios clínicos publicados de 1995 a 2011 [18], es decir, después de la primera revisión realizada por Dantas y Rampes [7]. Un total de 28 estudios (de 41) con alta calidad metodológica, según los criterios de Cochrane Collaboration, reportó efectos adversos. Alrededor del 68% de los mismos fueron calificados como leves y 25% como moderados, lo cual corrobora los resultados de la revisión de 1995. Cinco estudios reportaron agravación homeopática, en su mayoría (85%) con calificación leve. Un meta-análisis paralelo llevó a los autores a concluir que la proporción de pacientes que habían usado medicamentos homeopáticos y presentó efectos adversos fue similar a aquella de los pacientes que recibieron placebo o medicamentos convencionales en estudios clínicos aleatorizados. Sin embargo, tal similitud se cuestionó después del reanálisis realizado por Mathie *et al.* [19], el cual señaló una diferencia significativa en la frecuencia de efectos adversos entre los medicamentos homeopáticos y el placebo (220/2,436 vs. 157/2,400, OR: 1.42) y una frecuencia significativamente más baja en el caso de la homeopatía, en comparación con los medicamentos convencionales (43/355 vs. 71/401, OR: 0.64). Los resultados de este reanálisis no fueron discutidos por los autores de la revisión, por lo que los resultados obtenidos por la revisión sistemática original [7] se reafirmaron.

Consideraciones finales

El análisis de la seguridad de los medicamentos homeopáticos y el hecho de que pudieran provocar efectos adversos, involucra aspectos que van más allá de aquellos puramente técnicos discutidos en la presente revisión. Esto último indica que los medicamentos homeopáticos son activos y distintos al placebo. Éstos se han asociado con una mayor incidencia de efectos adversos, en comparación con el placebo, en estudios clínicos controlados aleatorizados, aunque leves y transitorios. Debe comprenderse la **simplicidad** involucrada en el descubrimiento y producción de medicamentos homeopáticos, que aparecieron a partir de sustancias claramente tóxicas para los seres humanos al usarse en dosis ponderables

o que provocan efectos patogénicos al someterse a prueba en dosis potenciadas en voluntarios sanos. La competencia dentro de la industria farmacéutica y los múltiples intereses económicos no pueden omitirse en las discusiones sobre la eficacia, efectividad, seguridad y costo-beneficio de la homeopatía. Los estudios clínicos patrocinados por la industria farmacéutica tienden a favorecer sus nuevos productos sobre aquellos convencionales, al compararse con estudios financiados por otras fuentes u organizaciones no lucrativas [20].

Si, desde el punto de vista ético, es imperativo el respeto por la autonomía tanto de los pacientes – resultante de distintos determinantes, como las expectativas, costo financiero y calidad de vida – como de los médicos – que toman decisiones con base en la evidencia científica –, entonces la sociedad requiere estar adecuadamente informada sobre los resultados de estudios no sesgados de los medicamentos homeopáticos. Al mismo tiempo, para evitar generalizaciones prematuras y falaces en contra de la homeopatía, debe ponerse especial atención a la vigilancia de la práctica diligente de los médicos homeópatas y los laboratorios o farmacias que fabrican medicamentos homeopáticos.

Aunque los riesgos directos de los medicamentos homeopáticos son muy bajos, los riesgos indirectos derivados de la práctica médica incorrecta merecen particular atención. La **medicina basada**

en competencias busca integrar la ética médica y la verdad científica conforme a la experiencia de cada profesional [21]. Las desviaciones del comportamiento profesional correcto de uno o unos cuantos médicos homeópatas no debe atribuirse de forma imprudente a todos los profesionales, como es a veces el caso. Como en el caso de otras especialidades médicas, uno debe saber cómo separar la paja del trigo, en lugar de confundirlos y contaminar a toda la comunidad de profesionales con falsos alegatos.

Para concluir, afortunadamente se han realizado avances considerables en el conocimiento sobre la seguridad de los medicamentos homeopáticos y la homeopatía a lo largo de las últimas dos décadas. Un editorial publicado en la revista especializada *Homeopathy* en 1999 [22] realizó varias recomendaciones para mejorar el monitoreo de reacciones adversas a los medicamentos homeopáticos. Se prestó notable atención a la recolección de datos sobre la seguridad en estudios clínicos homeopáticos recientes, además de varios estudios realizados en clínicas ambulatorias y nuevas revisiones sistemáticas. Sin embargo, aún debe recorrerse un largo camino para aceptar que la medicina se basa en verdades transitorias y debe ser practicada con atención total y la intención correcta. La sabiduría médica requiere que los médicos conozcan sus propios límites y admitan como cierto, a ser implementado en su práctica, sólo aquello que sea bueno para ellos mismos y para los demás.

REFERENCIAS

1. Dantas F. Desinformação e deformação no ensino médico: a homeopatia no contexto da farmacologia médica. *Rev Bras Educ Med*. 1985;9:25-9.
2. Teixeira MZ. Homeopatia: desinformação e preconceito no ensino médico. *Rev Bras Educ Med*. 2007;31:15-20.
3. Kerr HD. Pancreatitis following ingestion of a homeopathic preparation. *NEJM*. 1986;314:1642-3.
4. Aberer W, Strohal R. Homoeopathic preparations--severe adverse effects, unproven benefits. *Dermatologica*. 1991;182(4):253.
5. Aviner S, Berkovitch M, Dalkian H, Braunstein R, Lomnicki Y, Schlesinger M. Use of a homeopathic preparation for "infantile colic" and an apparent life-threatening event. *Pediatrics*. 2010;125:e318-23.
6. Oberbaum M, Samuels N, Ben-Arye E, Amitai Y, Singer SR. Apparent life-threatening events in infants and homeopathy: an alternative explanation. *Hum Exp Toxicol*. 2012;31:3-10.
7. Dantas F, Rampes H. Do homeopathic medicamentos provoke adverse effects? A systematic review. *Br Homeopath J*. 2000;89(Suppl. 1):S35-8.
8. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther*. 1981;30(2):239-45.
9. Dantas F. Efeitos adversos dos medicamentos homeopáticos na percepção dos médicos homeopatas. Anais do VIII Simpósio Nacional (e Encontro Internacional) de Pesquisas Institucionais em Homeopatia - SINAPIH, 2004. p.31.
10. Grabia S, Ernst E. Homoeopathic aggravations: a systematic review of randomised, placebo-controlled clinical trials. *Homeopathy*. 2003;92:92-8.
11. Endrizzi C, Rossi E, Crudeli L, Garibaldi D. Harm in homeopathy: Aggravations, adverse fármaco events or medication errors? *Homeopathy*. 2005;94:233-40.

12. Thompson E, Barron S, Spence D. A preliminary audit investigating remedy reactions including adverse events in routine homeopathic practice. *Homeopathy*. 2004;93:203-9.
13. Posadzki P, Alotaibi A, Ernst E. Adverse effects of homeopathy: a systematic review of published case reports and case series. *Int J Clin Pract*. 2012;66:1178-88.
14. Geukens A. Two more case histories. *J Am Ins Homeopath*. 2001;94:93-105.
15. Bernez A, Perrinaud A, Abdallah-Lotf M, Magro P, Machet L. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) avec atteinte pulmonaire grave survenant après prise d'un médicament homéopathique. *Ann Dermatol Venereol*. 2008;135:140-2.
16. Duque-Estrada B, Vincenzi C, Misciali C, Tosti A. Alopecia secondary to mesotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:707-9.
17. Kerr HD, Saryan LA. Arsenic content of homeopathic medicines. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1986;24(5):451-9.
18. Stub T, Musial F, Kristoffersen AA, Alræk T, Liu J. Adverse effects of homeopathy, what do we know? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med*. 2016;26:146-63.
19. Mathie RT, Roberts ER, Rutten AL. Adverse effects of homeopathy: we clearly need more details. *Complement Ther Med*. 2016;29:235.
20. Djulbegovic B, Lacevic M, Cantor A, et al. The uncertainty principle and industry- sponsored research. *Lancet*. 2000;356(9230):635-8.
21. Dantas F, Lopes AC. Medicina embasada na competência. *Rev Bras Clin Terap*. 2002;28(3):88-90.
22. Dantas F. Reporting and investigating adverse effects in homeopathy. *Br Hom J*. 1999;88(3):99-100.

¿Los medicamentos homeopáticos inducen síntomas en voluntarios aparentemente sanos? Contribución brasileña al debate sobre los estudios patogénicos homeopáticos

Flávio Dantas*

*MD, BC en homeopatía, BC en medicina Interna, LLB; profesor, Homeopatía y Ética Médica, Escuela de Medicina, Universidad Federal de Uberlândia; PhD, medicina; becario de postdoctorado, Royal London Homoeopathic Hospital; miembro, Cámara Técnica de Homeopatía, Consejo Médico Regional del Estado de São Paulo (CREMESP); consejero, Consejo Estatal de Salud de São Paulo, Brasil. Correo: dantas@ufu.br

Resumen

Los estudios patogénicos homeopáticos (HPT, por sus siglas en inglés) han sido diseñados para identificar síntomas específicos y característicos en individuos aparentemente sanos expuestos a medicamentos homeopáticos, de manera que estos últimos puedan ser indicados siguiendo una comparación con los síntomas del paciente. Los lineamientos metodológicos originales para los estudios HPT fueron establecidos por Hahnemann, quien abogaba por métodos rigurosos con probabilidades de llevar a conclusiones libres de conjeturas. Con los avances en los métodos científicos, se formularon nuevos lineamientos para mejorar la calidad metodológica de los estudios HPT. Los investigadores brasileños han realizado contribuciones científicas relevantes en este campo, que han generado estudios originales o innovaciones en los métodos. La validez y confiabilidad de la información clínica adquirida a partir de los estudios HPT, son fundamentales para el éxito de la práctica clínica homeopática.

PALABRAS CLAVE:

Homeopatía; Estudios patogénicos homeopáticos; Materia médica; Lógica clínica homeopática.

Abstract

Homeopathic pathogenetic trials (HPT) are designed to identify specific and characteristic symptoms in apparently health individuals exposed to homeopathic medicines, so that the latter might be indicated following comparison to the patient's symptoms. The original methodological guidelines for HPT were established by Hahnemann, who advocated rigorous methods likely to lead to conclusions free from any conjecture. With the advances in scientific methods, new guidelines were formulated to improve the methodological quality of HPT. Relevant

scientific contributions were made by Brazilian researchers in this field, resulting in original studies or innovations in methods. The validity and reliability of the clinical information acquired from HPT are fundamental for the success of homeopathic clinical practice.

KEYWORDS:

Homeopathy; Homeopathic pathogenetic trials; Materia medica; Homeopathic clinical logic.

Reedición de “Dantas F. Do homeopathic medicines induce symptoms in apparently healthyvolunteers? The Brazilian contribution to the debate on homeopathicpathogenetic trials. Rev Homeopatia (São Paulo). 2017;80(3/4):151-171”.

Disponibile en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/hom-12042?lang=es>

“Nempe primum in corpore sano medela tentanda est, sine peregrina ulla miscela; odoreque et sapore ejus exploratis, exigua illius dosis ingerenda et ad omnes quae inde contingunt, affectiones, quis pulsus, quis calor, quae respiratio, quaeenam excretiones, attendendum. Inde ad ductum phaenomenorum, in sano obviorem, transeas ad experimenta in corpore aegroto...”

Albrecht von Haller, *Farmacopea Helvética*, Basilea; 1771, p. 12. (apud Hahnemann, nota al *Organón de la Medicina*, § 6).

Introducción

Los estudios patogénicos homeopáticos (HPT) son **estudios experimentales** para investigar los efectos de sustancias potencialmente tóxicas o patógenas agitadas y diluidas en serie conforme a las recomendaciones de las farmacopeas homeopáticas en voluntarios con un estado de salud bueno y estable. Los estudios HPT buscan producir información válida y útil sobre cambios objetivos y subjetivos (mentales, generales y locales) que pudieran ser provocados por los medicamentos homeopáticos en seres humanos aparentemente sanos. Los estudios HPT constituyen una evidencia de la naturaleza científica de la homeopatía desde sus comienzos.

Los estudios HPT son uno de los pilares de la homeopatía y una fuente significativa de los síntomas, particularmente mentales, requeridos para la prescripción de los medicamentos homeopáticos. Los síntomas reunidos en los estudios HPT se añaden a aquellos resultantes del envenenamiento y exposición excesiva a los tóxicos descritos en la literatura y a aquellos observados en la práctica clínica después del uso de medicamentos por parte de los pacientes. Las tres fuentes se utilizan para integrar la **materia médica homeopática**, en particular la base de datos principal para la prescripción homeopática. La razón es que los medicamentos se seleccionan con base en la comparación de los síntomas manifestados por los pacientes con aquellos enumerados en la materia médica. Frente a este escenario, la calidad de la información utilizada por los médicos homeópatas al prescribir, debe ser evaluada de manera crítica, siendo ésta una de las metas de la **lógica clínica homeopática** [1]. Esta última es un campo de estudio desarrollado por este autor desde 1990, es decir, antes de la formulación de la medicina basada en evidencias. El principal objetivo de la lógica clínica homeopática es evaluar de forma crítica el conocimiento homeopático para hacer

que la práctica médica homeopática sea más eficaz, eficiente y racional y, por lo tanto, ayudar a los médicos a lograr una mayor seguridad y exactitud en la toma de decisiones y práctica profesional.

Los estudios HPT también podrían ser útiles para demostrar la inducción real de síntomas característicos, válidos y confiables en voluntarios aparentemente sanos mediante medicamentos altamente diluidos, a pesar de la supuesta inverosimilitud aún sostenida por los oponentes de la homeopatía. En el presente artículo se ha puesto un énfasis particular en las contribuciones realizadas por los autores brasileños a los estudios HPT. Además, se ha puesto mayor atención al mejoramiento de la calidad metodológica de los estudios HPT que a sus resultados, es decir, a los conjuntos de síntomas reportados. Comenzando con los lineamientos formulados originalmente por Samuel Hahnemann (1755-1843), se describen los cambios introducidos en el diseño de los estudios HPT para hacerse más rigurosos y controlados. De esta forma, la cuestión de la inducción de síntomas específicos en individuos aparentemente sanos mediante los medicamentos homeopáticos será esclarecida de forma más precisa.

Lineamientos originales de Hahnemann para los estudios HPT

La homeopatía nació de la auto-experimentación de Hahnemann con la corteza peruana (*Cinchona officinalis* L.), que lo llevó a sugerir la aplicación del principio de similitud terapéutica a los fármacos comúnmente utilizados en su tiempo. Aquí, Hahnemann siguió los pasos de Albrecht von Haller (1708-1777) y otros reconocidos médicos de su época, Anton von Störck (1731-1803) en particular. Comenzando en 1759, von Störck realizó experimentos en animales y en sí mismo, para después tratar a pacientes con extractos de plantas, especialmente tóxicas, como la cicuta, estramonio y acónito [2]. Hahnemann cumplió con el requisito de probar sistemáticamente los medicamentos primero en individuos aparentemente sanos conforme a reglas generales para asegurar la validez y confiabilidad de los resultados. A lo largo de su vida, Hahnemann sometió a prueba 67 medicamentos y publicó los efectos patogénicos (serie de síntomas resultantes de la exposición a una sustancia natural o medicinal) de 101 fármacos [3]. Inicialmente, experimentó con los medicamentos utilizados con mayor frecuencia por los médicos de su época

(cuya práctica, con frecuencia poco racional, denominó alopatía, para distinguirla de la entantiopatía y la homeopatía). Estos experimentos fueron denominados *Prüfungen* en alemán, traducidos al inglés en esa época como ‘provings’ (demostraciones) y actualmente conocidos como estudios patogénicos, siguiendo una sugerencia de este autor [4]. A los resultados de los estudios HPT realizados por él mismo y sus discípulos, Hahnemann añadió datos de envenenamientos accidentales y sobredosis iatrógenas.

En su compilación, Hahnemann utilizó datos de más de 50 voluntarios, en donde 8 participaron en 20 ó más estudios HPT, incluyendo a su hijo. Hahnemann era altamente riguroso en lo concerniente a los voluntarios, la mayor parte de los cuales eran estudiantes interesados en aprender homeopatía. Así, les hizo jurar solemnemente en público que sus descripciones eran verdaderas. Para asegurar la precisión de las descripciones, los voluntarios debían llevar un cuaderno de notas todo el tiempo, en donde debían registrar de inmediato todas las sensaciones y cambios que ocurrieran. Hahnemann distinguió sus propios auto-reportes de los demás, a los cuales atribuía mayor credibilidad, aunque no incluyó descripciones precisas de las circunstancias en las que aparecían los síntomas [5]. Completamente consciente de los principales problemas que probablemente conducirían a resultados falsos, desarrolló soluciones para reducir al mínimo tal posibilidad.

Uno de esos problemas fue la **credibilidad** de los voluntarios (*Organón de la Medicina*, § 126 [6]); así, observó que los voluntarios debían ser amigos bien conocidos y simpatizantes de la homeopatía, quienes no recibirían pago alguno bajo ninguna circunstancia. Los voluntarios debían estar sujetos a una **supervisión cuidadosa**, incluyendo entrevistas personales para investigar los síntomas experimentados. En el mismo sentido, Hahnemann prohibió los estudios HPT a distancia – es decir, sin supervisión directa, pero con reportes enviados por correo – dado que arrojarían descripciones inciertas y dudosas, por lo que las consideraba inútiles [6, § 143]. Consciente del poder de la sugestión, observó: “en la investigación de estos síntomas originados por los fármacos debe evitarse toda sugestión de forma tan rigurosa como en el examen de los síntomas de la enfermedad” [6, §115].

En sus estudios HPT, Hahnemann empleó **un solo medicamento** en su forma más pura y dosis moderada. Con esto, estableció la base para la **reproducibilidad** de los resultados. Consciente de las diferencias individuales [6, § 129] y de la necesidad de someter a prueba los medicamentos en distintas

personas, hizo recomendaciones sobre la dieta, estilo de vida y uso de los medicamentos, bebidas libres de alcohol y cafeína para controlar eventuales factores generadores de confusión. De acuerdo con él, sólo debían incluirse síntomas confiables en la materia médica homeopática, por lo que “Quien da a conocer al mundo médico los resultados de tales experimentos se hace responsable por ello de la honestidad de la persona en la que se ha experimentado y sus afirmaciones, y es justo que así sea, dado que el bienestar de la humanidad sufriente está aquí en juego” [6, § 139, note]. Él consideraba que una verdadera materia médica era una compilación de los efectos auténticos, puros y confiables de sustancias medicinales simples [6, § 143], excluyendo por completo conjeturas, así como ideas convencionales o imaginarias [6, § 144]. En el último capítulo de la 6ª edición del Organón de la Medicina que versa sobre la experimentación de los fármacos, Hahnemann invita a observadores cuidadosos y confiables a probar en sí mismos. Con el incremento en el número de pruebas, predijo: “El arte de curar se aproximará entonces en certeza a la ciencias matemáticas” [6, § 145].

Mejoramiento metodológico de los estudios HPT después de Hahnemann

Los lineamientos de Hahnemann para los estudios HPT fueron aplicados en Brasil poco tiempo después de su muerte en las pruebas realizadas por Benoît Mure (1809-1858) y sus discípulos en la Escuela Homeopática de Río de Janeiro de 1844 a 1848. Según Mure, tales estudios HPT eran necesarios debido a enfermedades peculiares de Brasil y desconocidas en Europa, así como a eventuales diferencias en los efectos de los medicamentos, en comparación con aquellos sometidos a prueba en los europeos. En el prefacio de su libro *Patogenesia Brasileira* [8], dedicado a la gente de Brasil, Mure escribió: “Brasil cuenta incluso con más agentes curativos adecuados para combatir sin excepción la odiosa manifestación de las enfermedades físicas” y

... La Providencia, que parece haber elegido la tierra de Santa Cruz para inaugurar los grandes y felices cambios para los que la humanidad [ya] se encuentra madura, finalmente le ha permitido a los discípulos de Hahnemann iniciar investigaciones que pondrán fin a tantas

lágrimas y que, en lugar de proveer un alivio pasajero, les permitirán aplicar remedios eficaces y definitivos para los sufrimientos del ser humano [8, p. 69].

En este libro, Mure describió los resultados de los experimentos (designados como ‘experimentos puros’) con 36 sustancias nuevas de origen vegetal (*Myristica sebifera*, *Hura brasiliensis*, *Ocimum canum*, *Janipha manihot* y *Cannabis indica*, entre otras) y animal (*Crotalus cascavella*, *Blatta americana*, *Elaps corallinus*, *Bufo sahytyiensis* y *Delphinus amazonicus*). También describió detalladamente las reglas a ser seguidas de forma paciente y atenta por los voluntarios, incluyendo las dosis (1 gota de la 4a ó 5a dilución diariamente hasta el inicio de los síntomas). Enfatizó que los síntomas debían registrarse cuidadosamente, en orden cronológico de aparición. Los voluntarios no debían saber qué medicamento estaban probando ni discutir los síntomas entre ellos, para evitar la sugestión. Según Mure, siguiendo a Hahnemann:

... el homeópata no tiene necesidad alguna de hacer suposiciones imaginarias sobre la naturaleza de la enfermedad, sino que [requiere] saber exactamente cuáles son los sufrimientos, las partes afectadas, el momento en el que comenzó la enfermedad; en una palabra, los hechos, sólo los hechos y nada más los hechos, que sólo la enfermedad podría proporcionarle [8, p. 8].

En el capítulo sobre el examen clínico, Mure recomienda a los médicos registrar todas las circunstancias accesorias que acompañan a cada uno de los síntomas, ya sea mejorándolos o empeorándolos. Su requerimiento de que los síntomas sean descritos de forma clara y comprensible – usando términos cotidianos y comparaciones - es digno de atención. Con respecto a las distintas sensaciones, escribió:

Por ejemplo, hay pesadez, sensación como de un clavo, un taquete, agujas, rasgaduras, estremecimientos, una cinta, soplido, mordisqueo, entumecimiento, aspereza, rigidez, arañazo, una bola, un bulto, punzada, derribamiento, corte, empujón, perforación, sacudida, contusión, contracción, desgarrón, sofocación, pellizco; sensación de calambre, carcomido, explosión, escalofrío, hormigueo, voluptuosidad, sensación agradable, fuerte voluntad, comezón, calor, quemazón, sensación penetrante, crujido [8, p. 8].

Sin embargo, los estudios reportados por

Mure presentaron los errores metodológicos que Hahnemann no había sido capaz de prever, los cuales pronto fueron detectados y corregidos por otros médicos homeópatas, como se describe más adelante (Tabla 1).

En 1853, la revista especializada *American Provers' Union* – uno de cuyos directores fue Constantin Hering (1800-1880), fundador de la escuela homeopática de Filadelfia – publicó criterios y recomendaciones para la realización de estudios HPT [9, sec. 1]:

Resulta imprescindible que se realicen muchos experimentos en tantos individuos como sea posible, de todas las edades y sexos, de distintas constituciones, disposiciones y temperamentos, en distintos climas, bajo la influencia de distintas estaciones, cambios de clima, hábitos y costumbres, peculiaridades en las viviendas, prendas de vestir, bebidas, etcétera.

Dado que, como regla, no se emplearon experimentadores para realizar tal observación cuidadosa que requiere poner atención a los cambios en las sensaciones y funciones, los lineamientos les recomendaron prepararse y registrar cualquier cambio percibido en su cuerpo y mente a lo largo de 1 ó 2 semanas antes del inicio de los experimentos. Además, definieron reglas y criterios detallados en relación con la sustancia a ser sometida a prueba, la dosis, la dieta y el estilo de vida, cuadernos de campo y la forma en la que los voluntarios debían realizar los registros – siendo los voluntarios médicos y estudiantes, en particular. Los autores enfatizaron que la participación en los estudios HPT podría también contribuir a desarrollar las habilidades requeridas para examinar a los pacientes, dado que:

Tener habilidad para la auto-observación, o bien facilidad para distinguir los detalles más ínfimos de todos los fenómenos, objetivos y subjetivos, que están dejando sus impresiones en los nervios, permite que el observador finalmente relacione causa y efecto, con una certidumbre que crece continuamente [9, sec. 8].

De nuevo en Estados Unidos, cinco médicos homeópatas crearon un grupo de investigación médica en Baltimore, en 1881. Éstos sugirieron que todas las pruebas con voluntarios sanos debían estar precedidas por un periodo de auto-observación como preparación para lograr una mejor comprensión de la naturaleza patogénica de los síntomas manifestados con el tiempo en los estudios HPT. Además, este grupo sistematizó un proceso inductivo, analítico y

sintético para la evaluación de datos patogénicos previamente publicados, considerando solamente los estudios HPT realizados con 10 voluntarios por lo menos y síntomas reportados para por lo menos 2 voluntarios, para mejorar la credibilidad y confiabilidad de la materia médica, según lo esperado por Hahnemann [10].

De 1901 a 1903, con el apoyo de la *American Homeopathic Ophthalmological, Otological and Laryngological Society* [Sociedad Americana Homeopática Oftalmológica, Otológica y Laringológica], H.P. Bellows (Profesor de otología en la escuela de medicina, Universidad de Boston) presidió el primer **estudio clínico doble ciego multicéntrico** para comparar los efectos patogénicos de Belladonna (principalmente en tintura madre) con placebo en 53 voluntarios de 11 centros de realización de pruebas en Estados Unidos [11]. De forma innovadora, introdujo la técnica doble ciego para evitar la sugestión. En el prefacio del libro – que ofrece la descripción completa del estudio – Bellows comparó la realización de los estudios HPT con el trabajo de los pescadores, quienes deben fabricar sus redes según los peces que esperan capturar, al final con formas nuevas y peculiares según aquello requerido. Desde su punto de vista, los peces deben ser pequeños, de manera que puedan aplicarse criterios más rigurosos a la selección de síntomas, que por lo tanto ya no dependería completamente de la evaluación personal realizada por los supervisores de los estudios HPT.

En la década de 1980, un grupo de médicos franceses reanalizó los estudios HPT publicados sobre algunos medicamentos frecuentemente utilizados por los médicos y mencionados en la Enciclopedia de la Materia Médica Pura [*The Encyclopedia of Pure Materia Medica*] de T.F. Allen (1837-1902), un trabajo de referencia para la materia médica homeopática [12]. Los resultados fueron similares a aquellos reportados por el Club de Investigación de Baltimore 100 años antes: el número de síntomas se redujo considerablemente y el índice de confirmación de síntomas para los cinco medicamentos estudiados fue del 22% [13].

Innumerables reportes en la literatura médica convencional y homeopática muestran que las personas ‘normales’, es decir, aparentemente sanas, podrían reportar síntomas, incluso sin ingesta de medicamentos [14] o con el uso de placebo en estudios clínicos de fase I [15-16] y estudios HPT [18,19]. Un estudio realizado con estudiantes brasileños de medicina aparentemente sanos encontró una alta incidencia de cambios en su estado de salud a lo largo de una observación retrospectiva de 7 días; la mayor

proporción de síntomas fue reportada por las mujeres [20]. La incidencia promedio de los síntomas fue de 7.2 por sujeto, con una variación de 1 a 20. La mayor parte de los cambios fueron leves y transitorios; el 38% fueron físicos, el 35% mentales y el 27% generales, como regla, similares a aquellos asociados con el uso de placebo en estudios clínicos controlados. Las manifestaciones moderadas o severas o el hecho de que casi el 60% de las mismas fueron intermitentes, muestra que podrían ser difícil de interpretar en los estudios HPT cuando no se controlan debidamente y no se realizan con excelencia.

Los resultados del estudio recién discutido apuntan a la necesidad de contar con un diseño experimental riguroso y técnicas adecuadas de control que ayuden a distinguir entre los síntomas comunes de los voluntarios y los síntomas nuevos o característicos provocados con el tiempo por el medicamento sometido a prueba. La validez y confiabilidad de los resultados de los estudios HPT claramente dependen de tres aspectos: selección de una muestra cuantitativamente suficiente de voluntarios sanos y honestos; uso de diseños experimentales sensibles y bien controlados para reducir al mínimo los errores sistemáticos; y aplicación de criterios claros previamente definidos en la selección de los síntomas a ser atri-

buidos al medicamento sometido a prueba. Además, la calidad de la supervisión y el estilo en la interacción con los voluntarios debe planearse y describirse cuidadosamente, al igual que los instrumentos para la recolección de datos y la medición de los efectos. Finalmente, vale la pena recordar la necesidad de publicar reportes de alta calidad con fines de reproducibilidad futura.

Las estrategias para reducir al mínimo los errores, como el uso de un grupo comparativo de placebo, el enrolamiento de voluntarios sin relación de dependencia con los investigadores y con enmascaramiento en relación con la intervención, de supervisores con enmascaramiento en relación con la intervención, la correspondencia de los grupos por sexo, las instrucciones estandarizadas, el periodo de pre-observación con y sin placebo, la definición previa de los lineamientos para la selección de los efectos patogénicos, los criterios de inclusión y exclusión claros, la aleatorización y supervisión moderada, fueron sugeridas por un investigador brasileño en 1996 [4], en un intento por evitar inflar los efectos patogénicos que surgen en los estudios HPT como resultado de la aplicación de los lineamientos de Hahnemann. La Tabla 1, extraída de [4], resume los principales errores, sus implicaciones y estrategias de minimización.

Tabla 1 – Errores metodológicos de los estudios HPT de Hahnemann y estrategias de minimización

Errores metodológicos	Consecuencias	Estrategias de minimización
Sin grupo de control	Sobre-estimación de los efectos del fármaco (síntomas usuales de los voluntarios + síntomas azarosos + síntomas producidos por el fármaco)	Uso de grupo comparativo de placebo
Los voluntarios son amigos bien conocidos y asistentes a conferencias (simpatizantes)	Sobre-estimación de los efectos del fármaco (placebo efectuado para agradar al investigador/'maestro')	Uso de voluntarios no subordinados + comparación con placebo + enmascaramiento de la Intervención
Los voluntarios reportan el uso del fármaco para observar sus efectos en sí mismos	Sobre-estimación de los efectos del fármaco (expectativas + efectos de condicionamiento)	Uso de placebo + enmascaramiento de la Intervención + instrucciones estandarizadas no sesgadas
Registro de cualquier cambio o síntoma ocurrido durante el uso del fármaco, aunque los voluntarios observaran síntomas similares mucho antes del uso	Sobre-estimación de los efectos del fármaco (falacia lógica - post hoc ergo propter hoc + síntomas que ocurren naturalmente)	Uso de grupo comparativo de placebo + comparación de síntomas entre ambos grupos comenzando con el periodo de pre-observación + criterios previamente especificados para la selección de los efectos patogénicos
Sin enmascaramiento de voluntarios / supervisores	Sobre-estimación de los efectos del fármaco (percepción selectiva + efecto del investigador)	Doble ciego (voluntarios y supervisores) + atribución causal por parte de los voluntarios
Supervisión rigurosa y entrevistas diarias (o cada 2-3 días), registro diario en un cuaderno de campo	Sobre-estimación de los efectos del fármaco (efecto Hawthorne + sesgo por recuerdo)	Supervisión moderada + Selección de voluntarios mejorada + preguntas estandarizadas
Abstinencia de café, té, condimentos y alcohol (o medicamentos)	Sobre-estimación de los efectos del fármaco (efectos de la abstinencia, expresión de síntomas ocultos)	Observación rutinaria de voluntarios + criterios de exclusión claros de consumidores con uso extensivo de alcohol/medicamentos
Definición vaga de voluntario sano – inclusión de voluntarios no sanos	Sobre-estimación de los efectos del fármaco (síntomas de enfermedad previa y actual)	Definición prospectiva de voluntario sano con criterios claros de inclusión/exclusión + uso de cuestionario validado
Selección no aleatoria de voluntarios	Sobre-estimación de los efectos del fármaco (efecto del investigador)	Aleatorización

Ese estudio evidencia también las características comunes y diferencias entre los estudios HPT y los estudios clínicos de fase I. En ambos, un número restringido de individuos aparentemente sanos es enrolado para observar los cambios provocados por los medicamentos sometidos a prueba en los estudios controlados. Sin embargo, los estudios HPT buscan producir cambios objetivos o subjetivos (impredecibles o idiosincráticos) a ser considerados en la prescripción futura del medicamento sometido a prueba, los cuales se registran con completo detalle. A su vez, los estudios clínicos de fase I se encuentran diseñados para evaluar la seguridad y perfil farmacocinético de los fármacos, poniendo poca atención a las modalidades o detalle completo de los síntomas, que generalmente son comunes y dependientes de la dosis.

La relevancia e impacto del estudio, publicado originalmente en inglés y traducido al francés, español y portugués [20-22], señala la significancia de este debate dentro de la comunidad homeopática. Este debate también ha sido de interés para otros investigadores brasileños, cuyas contribuciones se describen de forma resumida en la siguiente sección.

Contribuciones brasileñas

Después de que Mure abandonó Brasil, otros médicos se dedicaron a enseñar y divulgar la homeopatía en Brasil, algunos de los cuales han realizado estudios HPT con unos cuantos voluntarios (o auto-experimentación). Estos estudios HPT fueron publicados en revistas homeopáticas especializadas, como *Annaes de Medicina Homeopathica*, editada por el Instituto Hahnemanniano do Brasil [24-26]. Estos estudios HPT generalmente fueron realizados en un escenario académico, con maestros y estudiantes de medicina, por considerarse, al igual que en otros países, que los estudios HPT son el núcleo de las estra-

tegias educativas, es decir, del aprendizaje a través de la reflexión en acción (aprendizaje experiencial).

Esta actitud ha sobrevivido hasta el día de hoy en los cursos de licenciatura o posgrado en medicina homeopática en Brasil. La siguiente descripción de la primera experiencia del autor con la realización de un estudio HPT, ilustra la estrategia de aprendizaje a través de la reflexión en la práctica.

Once estudiantes que asistían a la materia optativa de “Introducción a la Homeopatía” durante el 9º semestre de la licenciatura en medicina en la Universidad Federal de Uberlândia (UFU), estuvieron de acuerdo en participar como voluntarios en un estudio HPT realizado en 1985. El medicamento sometido a prueba fue *Lycopodium clavatum* 3cH, preparado a partir de una planta brasileña por el Prof. Gilberto Luiz Pozetti, en comparación con el placebo [27]. El medicamento y el placebo fueron administrados en forma de glóbulos de sacarosa (5 glóbulos al levantarse en la mañana, antes del desayuno, 14 días por fase). Los glóbulos de placebo no fueron impregnados con el solvente (alcohol) utilizado para la preparación del medicamento. El estudio tuvo un diseño doble ciego y cruzado. Se excluyeron voluntarios sometidos a tratamiento farmacológico continuo o que habían utilizado medicamentos durante el mes anterior. Se solicitó a los voluntarios que realizaran auto-observación a lo largo de 7 días previos al inicio del experimento, en un cuaderno que incluía un formato de consentimiento informado y páginas en blanco para registrar los síntomas a lo largo del estudio. Los voluntarios debían también informar sobre su estado general de salud y características peculiares (mentales, sueño, transpiración, apetito y fenómenos cinestésicos habituales, entre otros). Se realizaron pruebas de laboratorio (glucosa en sangre, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, análisis de orina) antes del comienzo y el final de cada etapa. Los síntomas más llamativos reportados por los voluntarios se describen en la Tabla 2.

Tabla 2. Síntomas reportados en un estudio HPT de *Lycopodium clavatum* por estudiantes de UFU (1985). El código de identificación para cada voluntario aparece entre corchetes.

	Placebo	<i>Lycopodium clavatum</i> 3 CH
Síntomas mentales	Depresión (2,4) Irritabilidad sin causa (8) Irritabilidad, < ruido (8) Sueño: él y su novia estaban matando a un profesor de la universidad (8) Sueño: lucha violenta, un amigo atacaba brutalmente a un karateka con cinta negra (8) Comportamiento explosivo con un amigo (8)	Ansiedad y taquicardia, < 20:00 h (1) Insomnio (1) Sensación de indefensión, desprotección (2) Angustia, < ocaso (2) Cambios de humor (10) Estado de ánimo lloroso (9) Pesimismo (9)
Síntomas generales	< 17:00 h (8)	< ocaso (2)

Síntomas locales		
	Mareo por la mañana (2)	Hipo (11)
	Erupción tipo acné en la frente y detrás de la oreja izquierda (1)	Dolor de garganta, desde las 17:30 h, lado izquierdo, > alimentos y bebidas calientes, con agrandamiento de nódulo linfático en cuello (2)
	Descarga nasal acuosa por la mañana (3)	Comezón perianal, < baño (8)
	Dolor de estómago, 17:00 h, > leche helada, < después de las comidas, con náusea (5)	Grieta con comezón en el borde externo del pie izquierdo (8)
	Dolor de cabeza, intensidad moderada, < ruido (5)	Mancha con comezón en el borde interno de la planta del pie izquierdo (8)
	Sarpullido rojizo en el tobillo izquierdo, parecido a piquetes de insecto, comezón (9)	Descamación granular y con comezón en el arco plantar izquierdo (8)
	Acidez, < 8:30 h, > leche, disparada por ansiedad (9)	Vesículas en el borde externo del pie derecho (9)
	Tenesmo rectal (9)	Distensión abdominal y flatulencia, < por la tarde, 16:00-20:00 h (7)
	Evacuación normal en voluntario con constipación habitual (10)	Flatulencia abdominal (9)

Símbolos: <: agravación; >: mejoramiento

En el análisis, sobresalieron los síntomas reportados por el voluntario #8, ambos en la esfera mental (con el uso de placebo) y los signos en la piel del pie izquierdo, que son muy similares a los efectos patogénicos de *Lycopodium clavatum* (preparado a partir de plantas europeas) descritos en la literatura homeopática. Además, la hora más frecuente para la agravación fue en la noche, tanto para los síntomas relacionados con el placebo como para el *Lycopodium*. También fueron frecuentes los síntomas gastrointestinales enumerados en la materia médica de *Lycopodium*.

Sin embargo, al discutir los resultados con los estudiantes, uno de ellos observó (y estaba en lo cierto) que había sido capaz de distinguir entre las 2 fases del estudio (*Lycopodium* o placebo) porque podía sentir el sabor del alcohol en los glóbulos del medicamento. Esta observación, que probablemente mencionó a otros voluntarios durante el experimento, invalidó el requerimiento doble ciego, lo cual condujo a la decisión de no publicar los resultados del estudio HPT que, por ello, son ahora comunicados por primera vez a los lectores y sólo con fines didácticos. Otra razón para no publicar los resultados fue que los síntomas que aparecieron durante la primera fase se extendieron a la siguiente, con lo que los resultados estuvieron posiblemente contaminados debido a un intervalo demasiado corto entre las intervenciones. ¿Un exceso de rigor? En cualquier caso, varios años después se supo que el voluntario #8 (que se había mudado a otra ciudad) había iniciado tratamiento homeopático, y se le prescribió *Lycopodium clavatum* con excelentes resultados.

Ésa fue la primera experiencia de este autor en la realización de estudios HPT, descrita aquí para ilustrar la complejidad inherente a este tipo de estudios, que deben siempre realizarse de forma rigurosa

y muy bien controlada. Esta experiencia sirvió como base para un estudio crítico publicado en 1986 sobre los métodos usados para los estudios HPT [28]. Ese estudio incluyó un modelo para el diseño experimental (incluyendo manejo estadístico y un formato de consentimiento informado) que fue traducido y publicado por una revista especializada francesa [29]. Al final del artículo, el autor advirtió lo siguiente:

O la homeopatía incorpora el mejor conocimiento y métodos científicos en todas sus acciones experimentales, produciendo así información cada vez más válida y confiable, o bien permanecerá por siempre asociada con el placebo, la ignorancia médica e incluso con la charlatanería [28, p. 40].

En 1995, el Comité de Investigación de la Asociación Médica Homeopática Brasileña (AMHB), presidida entonces por Matheus Marim, desarrolló un protocolo para los estudios HPT (Protocolo Nacional de Experimentação Patogenética da AMHB/PNEP-AMHB) [30]. Este protocolo sirvió como base para estudios multicéntricos realizados en instituciones encargadas de la formación de médicos homeópatas. La inquietud por la confiabilidad de la información patogénica llevó al Comité a formular también un protocolo para la revisión de los HPT publicados [31]. En paralelo, y siguiendo distintos lineamientos metodológicos, docenas de medicamentos fueron sometidos a prueba en forma de auto-experimentación o estudio HPT por pequeños grupos de maestros y estudiantes del Instituto Mineiro de Homeopatía. Estos estudios fueron publicados en la Revista do Instituto Mineiro de Homeopatía y también fueron presentados periódicamente en reuniones científicas [32]. La Tabla 3 resume los estudios HPT publicados realizados por investigadores brasileños a lo largo de las últimas tres décadas.

Tabla 3. HPT publicados por investigadores brasileños en las últimas tres décadas.

Año	Autores	Resumen
1988	Caixeta AB [33]	<i>Riboflavina</i> 30cH; 10 voluntarios (5 varones y 5 mujeres); descripción de síntomas mentales, generales y locales, especialmente cardíacos, respiratorios, urinarios y gastrointestinales.
1988	Marim M [34]	Doble ciego; <i>Stannum</i> en diluciones crecientes (6cH, 12cH, 30cH, 200c, 1000c, 10000c, 50000c); previamente los 21 voluntarios (13 mujeres y 8 varones, pacientes de consulta privada del investigador, bajo tratamiento homeopático durante por lo menos 2 años) utilizaron placebo; el medicamento homeopático fue interrumpido por lo menos 90 días antes del estudio; la duración promedio de la participación fue de 13 meses; ECG y pruebas de laboratorio realizados antes del estudio. Los síntomas correspondientes a <i>Stannum</i> y al medicamento constitucional de los voluntarios fueron reportados por 87.9% de la muestra. El autor recomendó buscar comprender las respuestas globales, en lugar de las respuestas parciales.
1992	Marim M [35]	Doble ciego, <i>Iodum</i> 6cH, 12cH, 30cH, 200c, 1000c, 10000c, 50000c y placebo 30cH potenciado; asignación aleatoria; 14 voluntarios reportaron muchos síntomas no enumerados en la materia médica homeopática. El autor recomendó excluir el placebo de los estudios HPT.
1997	Vieira AAL, Adams SR, Dornelles E, Santos MLS, Sartori O, Ramos UNO - Sociedade Gaúcha de Homeopatia [36]	Doble ciego; <i>Hydrocyanicum acidum</i> 12cH, 200fc, 10000fc (grupo 1) y 30cH, 1000fc, 50000fc (grupo 2); placebo al inicio y al final del estudio; 11 voluntarios (7 mujeres y 4 varones, estudiantes de posgrado en homeopatía; duración promedio de participación: 7 meses; las pruebas de laboratorio y ECG fueron los criterios de inclusión; evaluación semanal por parte del supervisor del estudio. Se reportaron muchos síntomas mentales, así como gastrointestinales, respiratorios, cardiovasculares y menstruales.
1999	Marim M, Ribeiro Filho F, ES, Sommer M, Salmeron CRQ, Miranda FCR, Gamarra JS [37]	6 centros, siguió PNEP-AMHB; <i>Brosimum gaudichaudii</i> , A, 12cH, 30cH, 200fc, 1000fc, 10000fc, 50000fc y placebo; 17 voluntarios (10 varones, 7 mujeres), 25-30 años de edad; asignación aleatoria de 3 diluciones y placebo potenciado; duración de la participación: 9 a 18 meses; código de vial sólo conocido por el director del estudio HPT. El placebo indujo una serie de síntomas comparables a <i>verum</i> ; la frecuencia de los síntomas fue la más alta después del primer vial, entre las mujeres y con 50000fc. Los síntomas mentales fueron los más frecuentes, seguidos de síntomas del sueño, estómago, cabeza y extremidades (distribución del repertorio).
1999	Marim M, Armani M, Forneck MEM, Rita R, Adams S [38]	6 centros, siguió PNEP-AMHB; <i>Bothrops jararacussu</i> , 6cH, 12cH, 30cH, 200fc, 1000fc, 10000fc, 50000fc; <i>venom</i> preparado en 2 formas: dilución en agua y triturado en lactosa, seguido por dilución en líquido; uso de placebo (no potenciado, impregnado con solución hidroalcohólica); 30 voluntarios (20 varones, 10 mujeres); uso de 1-5 viales; 26 voluntarios usaron placebo (asignación aleatoria); reuniones con supervisores cada 7-15 días. Sin diferencia cualitativa o cuantitativa significativa en los síntomas inducidos con material de partida diluido o triturado. Síntomas mentales (y sueños), cabeza, respiratorios, gastrointestinales, musculoesqueléticos y generales.
2002	Adams S, Azambuja R, Britto C, Sommer M [39]	2 centros, siguió PNEP-AMHB; <i>Hura brasiliensis</i> 30cH, 200cH, 1000fc, 10000fc; 18 voluntarios (médicos y médicos veterinarios); supervisión cada 15 días; en algunos casos, placebo administrado entre diluciones, asignación aleatoria. Entre muchos síntomas generales (cansancio físico y mental prolongados) y locales (extremidades, gastrointestinales, respiratorios, cabeza, pecho), los autores enfatizaron un estado de torpeza, confusión mental y pesadez como un efecto patogénico sorprendente, ampliando así la imagen patogénica formulada por Mure.
2003	Rosenbaum P, Waisse-Priven S; Paula A, Magalhães T [40]	PNEP-AMHB <i>Lapis lazuli</i> 90K; pre-observación de 30 días y registro en cuaderno 15 días antes del inicio; pruebas de laboratorio para inclusión 3 voluntarios completaron el estudio; síntomas en muchas áreas del cuerpo; placebo no utilizado.
2003	Rosenbaum P, Waisse-Priven S, Mansour MA, Estévez A, Nunes NA, Mangolini FS [41]	PNEP-AMHB; <i>Pyrite</i> 30K, 200K; 6 voluntarios, 2 utilizaron placebo sólo en ambas fases; 2 usaron 30K solamente; y 2 30K y 200K en las fases 1 y 2, respectivamente. Síntomas descritos por voluntario en orden cronológico; resumen final de los síntomas.
2004	Teixeira MZ [42]	<i>Sulphur</i> 30cH, 3 gotas por semana, hasta 4 semanas; medicamento interrumpido después de la aparición de síntomas nuevos y sorprendentes; duración total 1-2 meses; 21 voluntarios, estudiantes que asistían a la materia de Fundamentos de la Homeopatía, FMUSP; nombre del medicamento oculto; aprobación por parte del comité institucional de ética de la investigación.

2009	Teixeira MZ [43]	33 voluntarios (edad media: 21 años), estudiantes que asistían a la materia de Fundamentos de la Homeopatía, FMUSP; <i>Arsenicum album</i> 30cH (n = 11, 6 mujeres, 5 varones), <i>Lachesis muta</i> 30cH (n = 9, 6 mujeres, 3 varones) y <i>Sulphur</i> 30cH (n = 13, 6 mujeres, 7 varones); dosis semanal de medicamento o placebo a lo largo de 4 semanas + 4 semanas adicionales después del cruce. Sólo síntomas nuevos o peculiares de <i>verum</i> y síntomas comunes con placebo se utilizaron para la comparación con la materia médica. Aprobación por parte del comité institucional de ética de la investigación. Los voluntarios informaron el nombre de los medicamentos sólo al final del estudio.
2005 y 2008	Albuquerque PEA, Carneiro SMTPG Rodrigues MRL, Nechar RMC [44]	20 voluntarios, médicos, en 2005 y 2008; enmascaramiento; <i>Sulfato de serotonina</i> 30cH, 10 gotas, dos veces al día hasta 30 días; auto-observación a lo largo de 6 meses antes del inicio del estudio; registro de observaciones 30 días antes de la medicación 370 síntomas distribuidos a lo largo de todos los voluntarios; 17 de 32 síntomas del síndrome serotoninérgico descritos en la literatura ocurrieron en el estudio clínico; los autores recomendaron el medicamento para la fibromialgia y síndrome de fatiga crónica.
2001	Fisher P, Dantas F [45]	2 estudios HPT con el mismo método, <i>Acidum malicum</i> 12cH y <i>Acidum ascorbicum</i> 12cH, realizado en el Royal London Homeopathic Hospital; 20 voluntarios por estudio, doble ciego, controlado con placebo; placebo potenciado 12cH; cruzado doble, 4 fases; placebo y <i>verum</i> usados por lo menos dos veces por voluntario; SF-36, pruebas de laboratorio y entrevista para inclusión; cada medicamento se usó durante 1 semana, mínimo intervalo de 1 semana entre las fases; entrevista al final de cada fase; 3 filtros para la selección de los síntomas con enmascaramiento: los voluntarios evaluaron primero la posible relación causal, después al supervisor, posteriormente las entrevistas y, finalmente, la aplicación del índice patogénico de 9 elementos desarrollado para este estudio HPT. No se reportaron efectos adversos; doble ciego sometido a prueba al final del estudio; 48% de resultados para <i>verum</i> vs. placebo para <i>Acidum malicum</i> y 50% para <i>Acidum ascorbicum</i> ; 22 posibles síntomas de <i>Acidum malicum</i> , siendo 2 altamente sugerentes, y 16 síntomas de <i>Acidum ascorbicum</i> , 3 bastante sugerentes.

Abreviaturas: ECG: electrocardiograma; fc: diluciones centesimales, flujo continuo; PNEP-AMHB: Protocolo Nacional para la Experimentación Patogénica, Asociación Médica Homeopática Brasileña; FMUSP: Escuela de Medicina, Universidad de São Paulo

La primera revisión sistemática de estudios HPT fue publicada en 2007 [45]. Ésta incluía estudios publicados en 6 idiomas, de 1945 a 1995, con especial énfasis en su calidad. La revisión fue diseñada y realizada por este autor, con colaboradores de muchos países. Los co-autores de Brasil fueron Matheus Marim, entonces presidente del Comité de Investigación de AMHB y responsable de PNEP, Hélio Teixeira, profesor en UFU, y Luc L.M. Weckx, profesor en la Universidad Federal de São Paulo. La búsqueda fue realizada en bases de datos especializadas (HOMINFORM – *British Library of Homeopathy* [Biblioteca Británica de Homeopatía], HOMEINDEX – *Brasilian Library of Homeopathy* [Biblioteca Brasileña de Homeopatía]), investigación manual en libros y revistas especializadas, contactos con compañías farmacéuticas y expertos, así como revisión de referencias cruzadas, además de información proporcionada por los revisores, todos ellos experimentados en la investigación clínica o patogénica.

Dos revisores extrajeron esos datos, los cuales fueron introducidos en un formato *ad hoc* con 87 puntos para evaluar los medicamentos, voluntarios, cuestiones éticas, muestra, aleatorización, enmas-

caramiento, controles experimentales, registro de síntomas, efectos adversos, interpretación de resultados, número de estudios HPT publicados y calidad metodológica general de los estudios. Se establecieron las siguientes reglas para la atribución de la relación causal de los síntomas: a) un corto intervalo entre la ocurrencia y el uso de medicamentos; b) intensidad; c) duración; d) peculiaridad u originalidad (idiosincrática); e) convicción del voluntario de que el síntoma fue provocado por el medicamento; f) comparación con los síntomas inducidos por placebo; g) desaparición de síntomas previos o actuales durante el estudio clínico; h) aparición en más de un voluntario (confirmación); i) asociación de modalidades o síntomas concomitantes; y j) reaparición con la reexposición. Los datos fueron extraídos por 11 pares de examinadores distintos. El número de estudios analizado por par varió entre 2 y 45.

Se revisó un total de 156 publicaciones, las cuales describieron los efectos patogénicos de 143 medicamentos sometidos a prueba en 2,815 voluntarios. Se reportaron 20,538 efectos patogénicos. Se publicó un total de 116 estudios HPT en revistas médicas homeopáticas especializadas, 13 en memo-

rias de congresos, 11 en forma de libros y 16 como tesis o en boletines de instituciones de investigación. Más de la mitad de los estudios fueron publicados en inglés (54%), seguidos por aquellos en alemán (21%), holandés (11%), francés (7%), español (4.5%) y portugués (2.5%). El número de estudios HPT publicados en cualquier idioma se incrementó a lo largo de las últimas décadas, especialmente la última analizada (incremento del 800%, en comparación con la primera década).

Los medicamentos sometidos a prueba fueron con más frecuencia de origen vegetal (75), seguidos por productos animales (29), minerales (18), químicos compuestos (14) y fármacos convencionales (11). Dos estudios sometieron a prueba fuentes de energía y un estudio nombró la sustancia con un código. La razón más frecuente para la selección de la sustancia fueron sus efectos medicinales (generalmente en el caso de las sustancias de origen vegetal), seguida por sus efectos tóxicos sobre los seres humanos. El 30% de los estudios no informó la razón para la selección. La preparación de los medicamentos se describió en 17 estudios, aunque sólo en 7 con detalle completo (en algunos casos los autores indicaron que la preparación cumplía con la farmacopea homeopática nacional).

El número mediano global de voluntarios fue de 15 (media: 18), con una variación entre 1 y 103. Un solo voluntario representó la muestra completa en 7 estudios, 3 emplearon 2 experimentadores, siendo uno de ellos el autor del reporte. Alrededor del 57% de los estudios no mencionó la edad de los voluntarios, mientras que el 34% no reportó su sexo. La edad varió entre 5 y 56 años de edad. 1,169 voluntarios fueron varones y 857 fueron mujeres. Los médicos homeópatas fueron los principales investigadores y

una gran proporción de voluntarios eran estudiantes de homeopatía. Quince autores contribuyeron con el 52% de los estudios.

No obstante la tradición, sólo 64 estudios reportaron el uso de un cuaderno para el registro de los síntomas. 28 fueron abiertos (páginas en blanco) y 13 fueron semi-estructurados (indicando áreas de síntomas). Gran cantidad de información relevante para el análisis y replicación futura no fue proporcionada ni recolectada en un número significativo de estudios analizados.

Los métodos y resultados presentaron una amplia variabilidad. Aunque el número de estudios HPT se incrementó a lo largo de las décadas analizadas, esto no se vio acompañado de un mejoramiento de su calidad metodológica, de acuerdo con la evaluación mediante el índice de calidad metodológica (MQI (por sus siglas en inglés)/puntaje de Dantas, Tabla 4) desarrollado por el autor principal del estudio. Los puntajes (rango total: 4 a 16) fueron atribuidos a 4 componentes: aleatorización, enmascaramiento de voluntarios e investigadores, criterios de inclusión y exclusión, así como criterios previamente establecidos para la atribución causal de efectos patogénicos. Con base en los puntajes, los estudios fueron categorizados en 4 clases: I (puntaje 4 a 6), II (7-10), III (11-13) y IV (14-16). Kappa para el par de examinadores que analizaron el mayor número de estudios HPT indicó una concordancia razonable para el ocultamiento de la asignación ($k=0.32$), moderada para la generación de la secuencia de aleatorización ($k=0.49$), buena para los criterios de exclusión ($k=0.65$) y el enmascaramiento de los supervisores ($k=0.69$), así como muy buena para la aleatorización ($k=0.89$) y los criterios de inclusión ($k=1.0$).

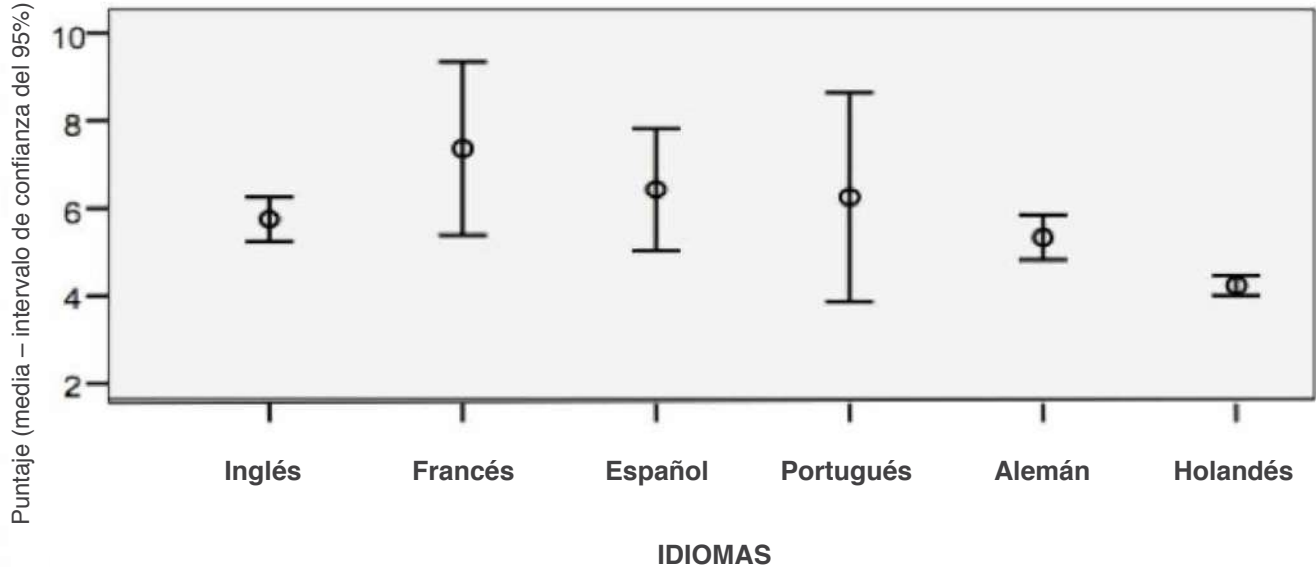
Tabla 4. Índice de Calidad Metodológica para los puntajes de los estudios HPT (puntaje de Dantas) [46].

Componente	PUNTAJE			
	1	2	3	4
Aleatorización.	No indicado.	Sólo indicado, sin detalles.	Descripción de la generación de secuencia u ocultamiento de asignación.	Descripción de generación de secuencia y ocultamiento de asignación.
Enmascaramiento.	No indicado.	Enmascaramiento simple.	Doble ciego sin verificación.	Doble ciego con verificación posterior al ensayo clínico.
Criterios de inclusión y exclusión.	No indicado.	Uno parcialmente indicado.	Uno indicado claramente o ambos parcialmente indicados.	Claramente indicado.
Criterios para la selección de efectos.	No indicado.	Por lo menos uno definido.	2 a 4 definidos.	Más de 4 definidos.

Al comparar los idiomas correspondientes a más de 10 estudios HPT, el holandés difirió significativamente de los demás ($p = 0.001$, prueba de comparación múltiple de Dunnett).

de los demás ($p = 0.001$, prueba de comparación múltiple de Dunnett).

Figura 1. Puntajes metodológicos medios por idioma de publicación.



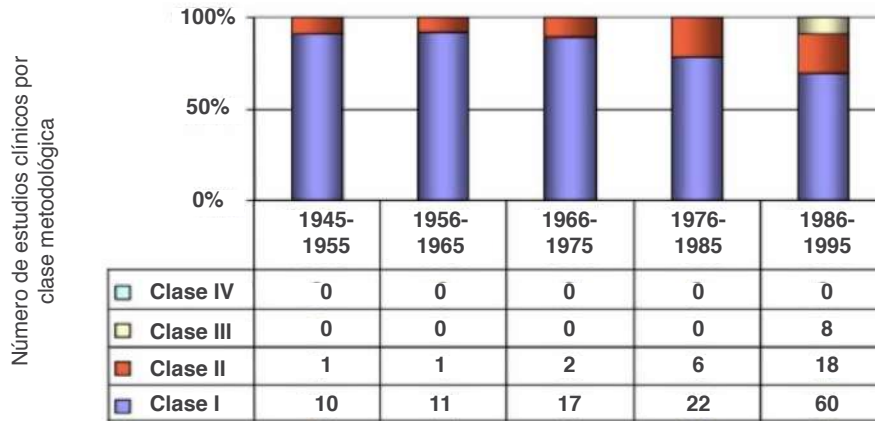
El puntaje promedio de los estudios HPT analizados fue de 5.65, con una gran predominancia de los estudios con baja calidad metodológica (puntaje 4: 41.5%; 5-6: 34.5%; 7-8: 14%; 9-10: 4.5%; 12: 4.5%; 13: 1.0%). El 76% de los estudios se incluyó en la clase I. Sólo 15 estudios describieron la aleatorización, siendo el primero publicado en 1961, y 9 de 1985 a 1995. Sólo 2 estudios proporcionaron información en relación con la generación de secuencia de aleatorización (software de computadora y tabla de número aleatorio). Pocos estudios describieron claramente cómo se ocultó la asignación. El enmascaramiento de los voluntarios fue descrito en 41 estudios (26%) y el enmascaramiento de los supervisores, en 51 (33%). El doble ciego se describió en 41 estudios (26%) y el enmascaramiento exclusivo de los voluntarios, en 33 (21%). Ninguno de los estudios revisó la confiabilidad del procedimiento de enmascaramiento preguntándole a los voluntarios – y comparando sus resultados – si estaban conscientes del uso de placebo o *verum* durante el estudio clínico.

El análisis mostró que el número de estudios con mejor calidad metodológica tendió a mejorar a lo largo del tiempo ($r_s = 0.218$; $p = 0.006$), especialmente en las últimas dos décadas (Figura 2).

Los criterios de inclusión no fueron mencionados por el 78% de los estudios. En aquellos que lo hicieron, éstos se basaron en el historial clínico (94%) y pruebas de laboratorio (53%), seguido por la calidad de vida y cuestionarios psicológicos (11.7% cada uno). La evaluación del estado de salud previo de los voluntarios no fue reportada en el 65% de los estudios HPT. Un total de 134 publicaciones (86%) no indicó los criterios para la elección de los efectos patogénicos a partir de otros signos y síntomas que pudieran no relacionarse con los medicamentos sometidos a prueba. Entre los criterios de selección utilizados en los estudios con la calidad metodológica más alta, sobresalieron los siguientes: ocurrencia en más de un voluntario (33%), intensidad y peculiaridad u originalidad (28% cada uno). El puntaje de calidad metodológica presentó una correlación positiva con el tamaño de la muestra ($r_s = 0.287$; $p < 0.001$) y confiabilidad percibida del revisor ($r_s = 0.375$; $p < 0.001$), pero una correlación negativa con el número de efectos por voluntario ($r_s = -0.204$; $p = 0.011$).

La progresión de los indicadores considerados en el puntaje de Dantas a lo largo de las cinco décadas analizadas, mostró un incremento del enmascaramiento, así como de la descripción de los criterios para la atribución de la causalidad, especial-

Figura 2. Progresión de la calidad metodológica por década, 1945 a 1995 (%).

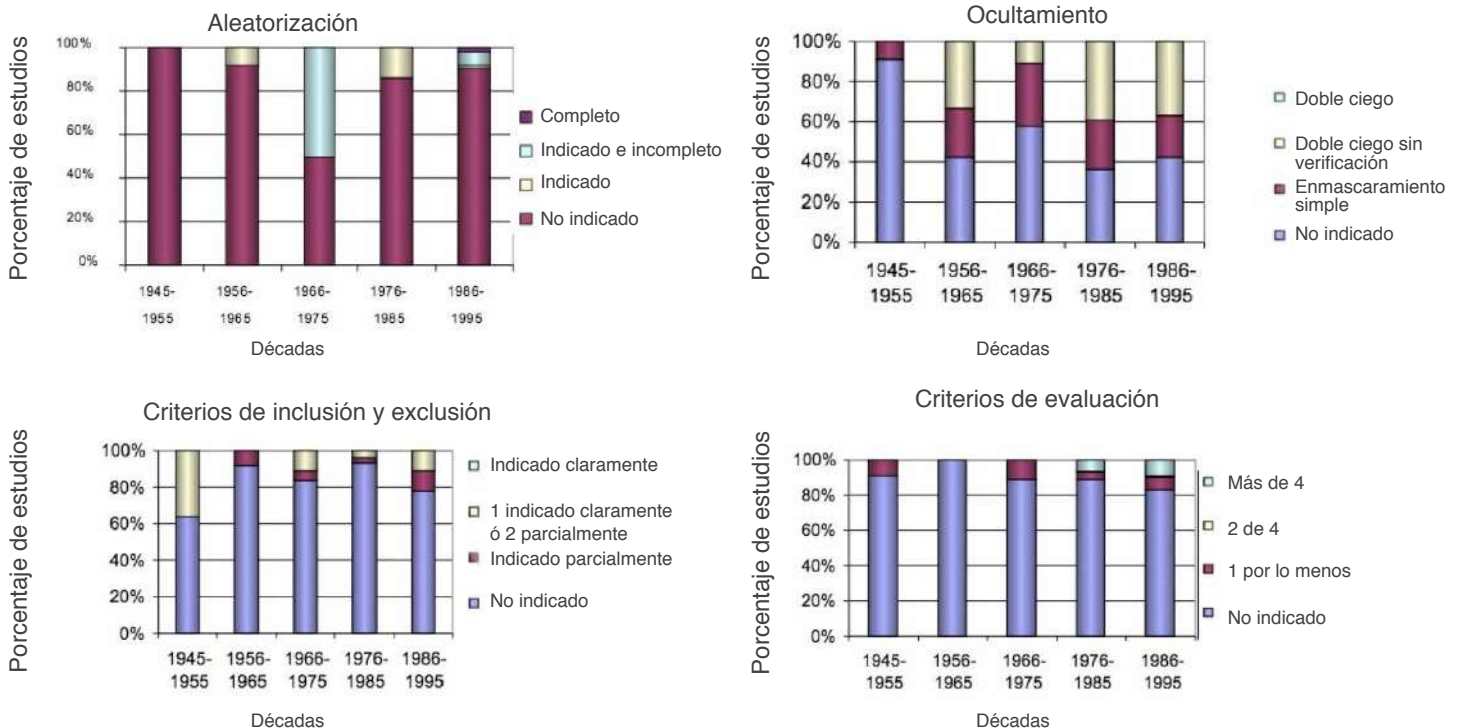


mente en las últimas dos décadas (Figura 3, [46]).

Los estudios tenían un tamaño de muestra pequeño (mediana: 15) y los voluntarios con frecuencia se involucraban de algún modo en el aprendizaje de la homeopatía. Hubo una correlación positiva entre el puntaje de Dantas y el tamaño de la muestra ($r_s = 0.287$; $p < 0.001$). El valor mediano de la duración de los estudios fue de 44 días entre los 99 estudios que reportaron esta variable (media: 82; modo: 14; desviación estándar: 108). En algunos casos resultó difícil estimar la duración real del estudio, debido a la falta de información precisa. La duración del estudio varió entre 1 día y 18 meses. En algunos casos, los voluntarios continuaron con la auto-observación y re-

portaron síntomas varios meses después del final de la intervención. Estos síntomas fueron considerados como efectos patogénicos. La duración del estudio tuvo una correlación positiva con el número promedio de efectos patogénicos por voluntario ($r_s = 0.216$; $p = 0.031$). Los estudios con mejor calidad metodológica fueron más cortos que aquellos con menor calidad. Esta diferencia no fue significativa desde el punto de vista estadístico. Se utilizó placebo en el 56% de los estudios HPT, aunque los síntomas correspondientes apenas fueron usados en las comparaciones y algunos investigadores abandonaron su uso gradualmente. Faltó información altamente relevante para el análisis y replicación futura o ésta no fue recolectada en un número considerable de estudios.

Figura 3. Progresión de los componentes del puntaje de Dantas a lo largo de 5 décadas (%).



La mayor parte de los HPT fueron cuasi-experimentales, antes y después de los estudios, con o sin grupo paralelo (placebo). Sin embargo, la reciente tendencia a realizar estudios experimentales aleatorizados, controlados con placebo (14 estudios, incluyendo el cruce) es digna de atención. Sólo 22 estudios incluyeron un periodo de pre-observación antes de la intervención (*verum* o placebo); 25 estudios administraron placebo durante el periodo de pre-observación, 5 de ellos tanto con como sin placebo. Entre los 11 estudios con mejor calidad metodológica, 9 utilizaron el periodo de pre-observación con fines didácticos y la comparación posterior de los síntomas reportados. Un total de 56 estudios utilizó un grupo comparativo de placebo, aunque en algunos casos resulta difícil afirmar que las comparaciones se hayan realizado efectivamente, dado que la intención subyacente al uso del placebo fue agudizar la atención de los voluntarios. Sólo 48 estudios realizaron una entrevista inicial con los voluntarios (quejas constantes e historial patológico previo), aunque apenas reportaron su contenido y duración. Se mencionaron entrevistas de seguimiento en 31 estudios, mientras que 117 no hicieron comentario alguno a este respecto.

Todos los estudios, excepto 3 (2%), reportaron la ocurrencia de efectos patogénicos atribuibles a los medicamentos sometidos a prueba, independientemente del tipo de estos últimos, dilución y número de voluntarios. El número medio de efectos por publicación fue de 132, con una variación de entre 0 y 1,100 (mediana: 88). Cada voluntario reportó 7.3 síntomas, en promedio. El análisis general de los estudios mostró una alta incidencia de síntomas comunes y generales, como irritabilidad, tristeza, dolor de cabeza, problemas de la piel, síntomas gastrointestinales y problemas del sueño. La mayor parte de los eventos ocurrió dentro de la primera semana del uso del medicamento, aunque algunos síntomas aparecieron muy tardíamente (36 estudios), varias semanas después del inicio del estudio. Como regla, los efectos tuvieron una duración corta (de unas horas a unos cuantos días).

El número promedio de efectos patogénicos por voluntario presentó una correlación negativa con la falta de aleatorización ($r_s = -0.203$; $p = 0.012$), enmascaramiento ($r_s = -0.171$; $p = 0.034$) y tamaño de la muestra ($r_s = -0.356$; $p < 0.001$). Efectos patogénicos, generalmente leves y sin representar un riesgo serio a la salud, fueron reportados por más del 80% de los voluntarios, con tendencia a correlación negativa con la calidad metodológica de los estudios. Los estudios con mejor calidad metodológica generaron menos efectos patogénicos, en comparación con aquellos de menor calidad.

En total, 769 voluntarios se comportaron como controles. Se usó placebo en el 56% de los estudios. Alrededor del 16% de los estudios incluyeron una fase preliminar en donde se utilizó placebo. El placebo se describió como completamente indistinguible de *verum* en 33 estudios HPT (21%). Sólo un estudio de 1952 reportó el uso de placebo potenciado preparado conforme a la técnica farmacéutica homeopática. El placebo se usó para distintos propósitos: control con fines comparativos; instrumento para agudizar la conciencia de los voluntarios; y para descartar síntomas similares en el grupo de *verum*.

Se describieron casos de abandono del estudio en 34 estudios, siendo la proporción generalmente muy pequeña. La mitad de los estudios de clase III reportó abandono de los estudios, lo cual correspondió al 10% de los voluntarios (18/179) y fue atribuido a efectos adversos sólo en un 1.1%. En relación con la clase II, el 18.6% de los voluntarios abandonó los estudios en 12/28 estudios; de nuevo, el abandono debido a efectos adversos fue del 1.1%. Hubo abandono en 22/120 estudios de clase I (18.3%), lo que correspondió al 6.1% de los voluntarios; el 2% de los abandonos fue atribuido a efectos adversos. Sin embargo, dentro del contexto de los estudios HPT, resulta difícil distinguir entre efectos adversos y patogénicos porque, por definición, estos últimos son esperados y deseados, lo que va en contra de la definición tradicional de efectos adversos como causa de sufrimiento indeseable.

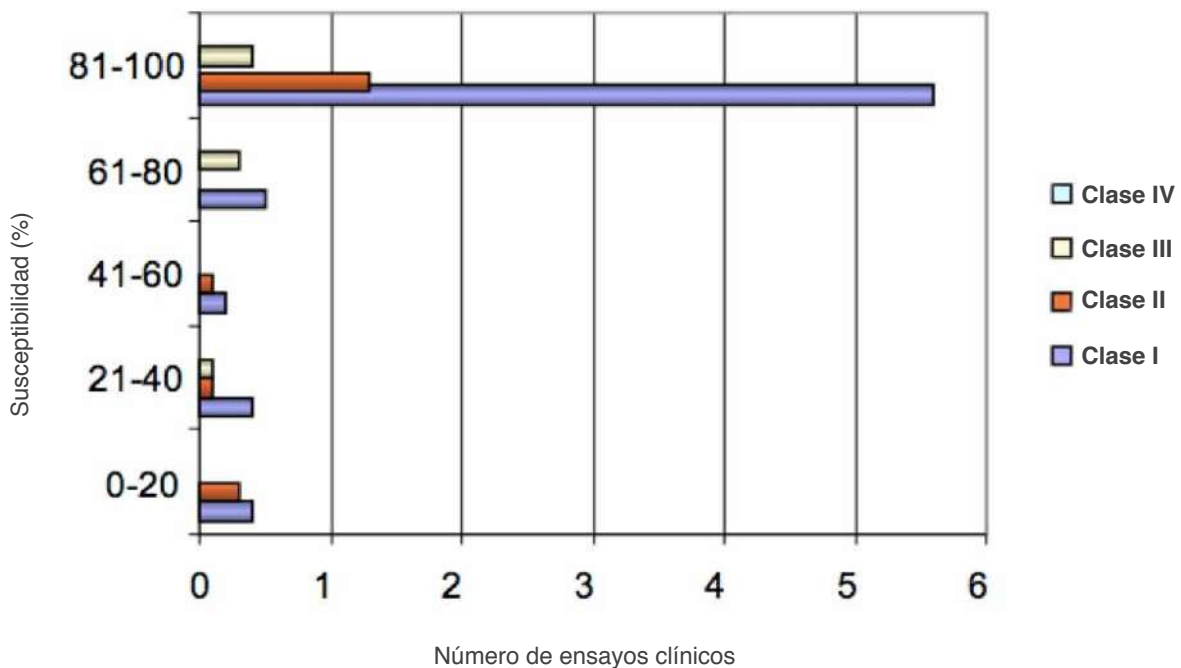
Se realizó un análisis comparativo de las principales características de los estudios con calidad metodológica más alta (puntaje 12-13) con el mismo número de estudios con el puntaje más bajo (4) seleccionados aleatoriamente por medio del método del sorteo siguiendo la coincidencia por año de publicación. Los resultados mostraron que los estudios con menor calidad metodológica no reportaron el uso de placebo, periodo de pre-observación o criterios de atribución y reportaron el doble de síntomas que los mejores. Debe observarse que la muestra comprendió sólo estudios cuasi-experimentales, anteriores y posteriores, así como que todos los voluntarios que recibieron *verum* reportaron la ocurrencia de síntomas patogénicos.

La susceptibilidad de los voluntarios a la exposición a medicamentos homeopáticos fue variable, aunque se encontró un alto porcentaje de estudios en donde todos los voluntarios reportaron síntomas patogénicos en todas las décadas analizadas. En general, el 84% de los voluntarios que tomaron medicamentos homeopáticos durante el estudio HPT, reportó uno ó más síntomas. El valor mediano para los 97

estudios con información sobre la susceptibilidad de los voluntarios fue del 100%. Sólo un estudio indicó explícitamente que ningún síntoma podía ser atribuido al medicamento sometido a prueba (Figura 4).

Los resultados de la revisión sistemática proporcionan una imagen de los estudios HPT realizados hasta 1995. En las siguientes discusiones, los autores fueron citados por su excesivo rigor [47]. Sin embargo, por otro lado, la revisión detectó una tendencia al mejoramiento de la calidad metodológica de los estudios HPT en la década anterior y no incluyó estudios cruzados dobles que utilizaran distintos filtros para la selección de los efectos, como

aquel realizado por Fisher y Dantas [45] que reportó síntomas probablemente asociados con los medicamentos sometidos a prueba. Por otro lado, no parece razonable ni proporcionado considerar que los miles de síntomas reportados en los estudios HPT son producto de la fantasía, estados alterados de conciencia o meramente imaginarios. A pesar del gran componente de subjetividad en los estudios HPT, de donde se deriva su complejidad, son dignos de atención los esfuerzos de los grupos de homeópatas a lo largo del tiempo para mejorar y hacer que los resultados sean cada vez más objetivos para hacerlos válidos y confiables, además de benéficos para los pacientes.



Consideraciones finales

La validez y confiabilidad de la información generada en los estudios HPT resultan cruciales para una investigación y práctica clínica exitosa en homeopatía. Los estudios HPT son una contribución original de la homeopatía a la ciencia médica experimental para la identificación de cambios predominantemente mentales y, de forma secundaria, de cambios físicos inducidos por medicamentos altamente diluidos y agitados en individuos aparentemente sanos. La detección temprana de cambios sensoriales altamente subjetivos en un paciente antes de la manifestación clínica de la enfermedad, podría ser el evento clave para la prescripción de un medicamento homeopático capaz de corregir rápidamente esta desviación

prefigurada en relación con la normalidad aún en forma de sentimiento o sensación, teniendo como resultado la muy deseada prevención secundaria. Tales manifestaciones generalmente no se incluyen en los reportes de envenenamientos o en estudios modernos de fármacos de fase I, de los cuales los estudios HPT podrían considerarse precursores.

Desde la época de Hahnemann, la prescripción de sustancias utilizadas como medicamentos capaces de provocar efectos perjudiciales sobre los seres humanos ha sido defendida sin la realización previa de estudios HPT, que demandan habilidades altas de organización, recursos humanos calificados e inversión de recursos. En Brasil, por ejemplo, en 1960 Costa utilizó estreptomina para el tratamiento del vértigo con base en los efectos adversos de

este fármaco [48]. Más recientemente, Teixeira ha sugerido sistemáticamente transformar los fármacos modernos que inducen efecto de rebote o reacciones paradójicas en nuevos medicamentos homeopáticos con probabilidades de disparar reacciones curativas en el cuerpo [49].

En 1810, Hahnemann tituló significativamente a la primera edición del libro de referencia de la homeopatía *Organón de la medicina racional* (en griego, organon denota un instrumento o medio para el pensar correcto y la ciencia verdadera). Como medicina racional, la homeopatía no puede mejorar sin la crítica sistemática y sistémica de sus nociones y prácticas a través de discusiones abiertas y con bases sólidas. Dentro de este contexto, la incorpora-

ción de los conceptos de la lógica clínica homeopática es particularmente significativa. De hecho, en el presente artículo, tales conceptos fueron utilizados en la evaluación del relevante y sensible asunto de la confiabilidad y validez de la información recolectada en los estudios HPT.

Aude sapere! escribió Hahnemann como subtítulo de la segunda edición de su *Organon*. Después de la analogía de Reilly [50], muchas partes aún deben ser descubiertas y ubicadas adecuadamente para completar el rompecabezas de la homeopatía y dar significado y coherencia a la serie de hechos acumulados a lo largo de más de 200 años por médicos calificados y honestos que prescriben homeopatía y científicos que buscan develar sus secretos.

REFERENCIAS

1. Dantas F. Lógica clínica homeopática. *Rev Homeop*. 1991;56:48-54.
2. Waisse-Priven S. Hahnemann: um médico de seu tempo: articulação da doutrina homeopática como possibilidade da medicina do século XVIII. São Paulo: Educ/Fapesp; 2005.
3. Haehl R. Samuel Hahnemann: his life & work. New Delhi: B Jain; 1983.
4. Dantas F. How can we get more reliable information from homoeopathic pathogenic trials? A critique of provings. *Br Hom J*. 1996; 85:230-6.
5. Lindsley BT. *Pioneers of homoeopathy*. Philadelphia: Boericke & Tafel; 1897.
6. Hahnemann S. *Organón de la Medicina* 6th edición. Disponible en: <http://www.homeoint.org/books/hahorgan/index.htm>
7. Hahnemann S. *Organon of the rational art of healing*. London: J.M.Dent & Sons Ltd. 1913.
8. Mure B. *Patogenesia brasileira e doutrina da Escola do Rio de Janeiro*. São Paulo: Roca; 1999.
9. American Provers' Union. *Suggestions for the proving of drugs on the healthy: report of the committee appointed for that purpose by the American Provers' Union*. Filadelfia: 1853. Disponible en: <https://babel.hathitrust.org/cgi/pt?id=chi.086965628;view=1up;seq=8>
10. The Medical Investigation Club of Baltimore. *A pathogenetic materia medica*. Philadelphia: Boericke & Tafel; 1895.
11. Bellows HP. *The test drug-proving of the O.O. & L. Society: a reproving of Belladonna being an experimental study of the pathogenic action of that drug upon the healthy human organism*. Boston: The O. O. & L. Society; 1906.
12. Allen TF. *The encyclopaedia of pure materia medica*. New Delhi: Jain Publishers; 1982.
13. Jouanny J. *Contribution à l'étude de la fiabilité des pathogenesies*. Lyon: Boiron; 1983.
14. Reidenberg MM, Lowenthal DT. Adverse nondrug reactions. *New Eng J Med*. 1968;279:678-9.
15. Nony P, Boissel JP, Girard P, et al. The role of an initial single-blind placebo period in phase I clinical trials. *Fundam Clin Pharmacol*. 1994;8:185-7.
16. Sibille M, Deigat N, Olganier V, Durand DV, Levrat R. Adverse events in phase one studies: a study in 430 health volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;42:389-93.
17. Rosenzweig P, Brohier S, Zipfel A. The placebo effect in healthy volunteers: influence of experimental conditions on the adverse events profile during phase I studies. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;54:578-83.
18. Clover AM, Campbell AC, Jenkins MD. Report on a proving of Pulsatilla 3x. *Br Hom J*. 1980;69:134-49.
19. Walach H. Does a highly diluted homoeopathic drug act as a placebo in healthy volunteers? Experimental study of belladonna 30C in double-blind crossover design - a pilot study. *J Psych Research*. 1993;37:851-60.
20. Dantas F. Incidência de efeitos patogenéticos não-farmacológicos e triviais numa amostra de estudantes de medicina. *Rev Homeop*. 2004;69:5-10.
21. Dantas F. Nécessité d'améliorer la fiabilité de l'information en homéopathie: évaluation critique des "provings". *L'Homéopathie Européenne*. 1997;4:17-22.
22. Dantas F. Como podemos obtener información más confiable de los estudios de patogenesias? Una crítica a las experimentaciones puras. *Bol Mex Hom*. 1997;30:61-8.
23. Dantas F. Como podemos obter informações mais confiáveis de ensaios patogenéticos homeopáticos? Uma crítica das experimentações. *Rev Homeop*. 1998;63:45-51.
24. Cardoso L. Formalium. *Annaes de Medicina Homeopathica*. 1901;3:225-35.
25. Ribeiro Filho A. A patogenesia da Carnauba (*Corypha cerifera*). *Hom. Brasileira*. 2000;6:111-6 [reimpressão de Alfredo Maia, 1904, in *Annaes de Medicina Homeopathica*].

26. Ribeiro Filho A. *Oryza mucida*. Rev Homeop. 2002;67:55-62 [reimpressão de Dias da Cruz, in Annaes de Medicina Homeopathica, 1912].
27. Pozetti GL. Variedades brasileiras de *Lycopodium clavatum* L. Rev. Homeop. 1984;163:11-3.
28. Dantas F. Experimentação patogenética: abordagem metodológica. Rev. Homeop. 1986; 171:33-40.
29. Dantas F. Expérimentations pathogénétiques: abord methodologique. Homéopathie. 1987;5:49-54.
30. Marim M. *Brosimum gaudichaudii*: experimentação pura. São Paulo: Organon; 1998.
31. Marim M, Moreira VMS, Sommer M, et al. Protocolo de pesquisa para revisão bibliográfica das patogênesias. Rev Homeop. 1997;62:70-7.
32. Beier M, Cruz ACG, Araújo JL, Vieira MF, Peixoto SP. Reflexões éticas sobre a auto-experimentação de *Molybdenum metallicum* e sua aplicação clínica. Rev Homeop. 2014;77:48.
33. Caixeta AB. Experimentação homeopática da Riboflavina: resultados cardio-seletivos. Rev. do IHB. 1988;128:22-7.
34. Marim M. Uma abordagem em experiência patogenética. Rev Homeop. 1988;53:4- 62.
35. Marim M. Uma abordagem em experiência patogenética II. Rev Homeop. 1992;57:29-89.
36. Vieira AAL, Adams SR, Dornelles E, Santos MLS, Sartori O, Ramos UNO (Sociedade Gaúcha de Homeopatia - Curso de Especialização em Homeopatia). *Hydrocyanic acidum*. Rev. Homeopatia (AMHB). 1997;1:66-80.
37. Marim M, Ribeiro Filho A, Frota ES, Sommer M, Salmeron CRQ, Miranda FCR, Gamarra JS (Associação Médica Homeopática Brasileira - Comissão de Pesquisa). *Brosimum gaudichaudii*. Rev. Homeopatia (AMHB) 1999;3:76-111.
38. Marim M, Armani M, Forneck MEM, Rita R, Adams S (Associação Médica Homeopática Brasileira - Comissão de Pesquisa). *Bothrops jararacussu*. Rev. Homeopatia (AMHB) 1999;3:47-74.
39. Adams S, Azambuja R, Britto C, Sommer M. *Hura brasiliensis*: relato de experimentação brasileira contemporânea. Rev. Homeopatia (AMHB) 2002;4: 27-61.
40. Rosenbaum P, Waisse-Priven S, Paula A, Magalhães T. *Lapis lazuli*, a proving. Cult. Homeop. 2003;3:1-12 [separata].
41. Rosenbaum P, Waisse-Priven S, Mansour MA, Estévez A, Nunes NA, Mangolini FS. Experimentação de *Pirita Dourada*. Cult. Homeop. 2003;5:81-99.
42. Teixeira MZ. Experimentação patogenética homeopática breve como método didático. Rev Homeop. 2004;69(1/4):63-76.
43. Teixeira MZ. Brief experimentación patogénica homeopática: a unique educational tool in Brazil. Evid Based Complement Alternat Med. 2009;6:407-14.
44. Albuquerque PEA, Carneiro SMTPG, Rodrigues MRL, Nechar RMC. Sintomas patogénicos da serotonina: relato de um grupo de auto-experimentadores. Rev Homeop. 2010;73(3/4):1-6.
45. Fisher P, Dantas F. Homeopathic pathogenic trials of *Acidum malicum* and *Acidum ascorbicum*. Br Hom J. 2001;90(3):118-25.
46. Dantas F, Fisher P, Walach H, et al. A systematic review of homeopathic pathogenic trials published from 1945 to 1995. Homeopathy. 2007;96(1):4-16.
47. Sherr J, Quirk T. Systematic review of homeopathic pathogenic trials: an excess of rigour? Homeopathy. 2007;96:273-5.
48. Costa, Roberto de A. Utilização homeopática da estreptomicina: toxicologia do sulfato de estreptomicina. Rev Homeop. 1960;10:11-4.
49. Teixeira MZ. 'New Homeopathic Medicines database: a project to employ conventional drugs according to the homeopathic method of treatment. Eur J Integr Med. 2013;5: 270-8.
50. Reilly D. The puzzle of homeopathy. J Altern Complement Med. 2001;7 Suppl 1:S103-9.

Instrucciones para los autores

“La Homeopatía de México” es una publicación bimestral, fundada en 1933 y editada desde 1941 por la División Editorial de Propulsora de Homeopatía, S.A. de C.V. Sus páginas incluyen artículos de publicaciones antiguas, debido a su calidad, su vigencia y al interés que pueden generar, además de trabajos nuevos y originales: artículos de opinión, temas de revisión, materia médica, investigaciones nuevas, reportes de casos clínicos y controversias que se llevan a cabo en México y el mundo, referentes al medio homeopático.

Desde su origen, la revista ha contribuido al mejoramiento del nivel académico, científico y de discusión entre particulares, y al interior de las instituciones educativas y hospitalarias dedicadas a la medicina homeopática.

Para su aceptación y publicación, todos los artículos que pretendan incluirse en “La Homeopatía de México” deben caracterizarse por su calidad teórica metodológica, su vigencia o su relevancia. Asimismo, serán analizados por al menos dos revisores (revisión por pares) y, finalmente, calificados como aceptados o rechazados por el Consejo Editorial.

En lo general, “La Homeopatía de México” acata las indicaciones establecidas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE, por sus siglas en inglés), cuya versión actualizada (abril de 2010) se incluye en el documento *Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas: redacción y preparación de la edición de una publicación biomédica*, mismo que se encuentra íntegramente en la página electrónica <http://www.icmje.org/> (la versión en castellano de este texto, también conocida como Normas o Lineamientos de Vancouver, puede consultarse y descargarse libremente en el sitio de la Universidad Autónoma de Barcelona: http://www.metodo.uab.cat/docs/Requisitos_de_Uniformidad.pdf).

De lo anterior se desprenden los siguientes puntos:

I. Aspectos generales

a) Libertad editorial

Que radica en la plena autoridad que posee el director editorial sobre el contenido de la revista y la elección del momento en que se publicará la información. En este sentido, basará sus decisiones en la validez de los trabajos recibidos, la importancia que puedan tener para los lectores y los puntos de vista de los miembros del Consejo Editorial; además, contará con la libertad para expresar puntos de vista críticos, aunque responsables, sobre todos los aspectos de la medicina homeopática.

b) Sobre los derechos de autor

Los autores deberán certificar a través de una carta, o correo electrónico, que el artículo que envían es original y que autorizan su publicación en “La Homeopatía de México”. El creador conservará la propiedad (*copyright*) de la obra.

c) Conflictos de intereses

Cuando una parte, o el total de un trabajo, se haya publicado en otro medio o se haya enviado a otra revista para su publicación, los autores tienen la responsabilidad de informarlo por escrito al director editorial de “La Homeopatía de México”, proporcionando una fotocopia o un manuscrito de la versión original, y precisando los detalles de la relación que se haya establecido entre ambas partes. Dicha solicitud tiene la finalidad de evitar conflictos relacionados con dobles publicaciones. Queda a juicio del equipo editorial de “La Homeopatía de México” si el trabajo se imprimirá de manera íntegra o si será suficiente con una versión abreviada, bajo el compromiso de que ésta reflejará fielmente los datos e interpretaciones de la original, y de que se citarán tanto la fuente original del texto como su autor.

d) Declaración de financiamiento

Algunos estudios reciben fondos de empresas, fundaciones privadas, instituciones educativas o gubernamentales; debido a que esto podría influir en la investigación misma y desprestigiarla, se

solicita a los autores que especifiquen si su trabajo contó con algún tipo de financiamiento. Debe detallarse al director editorial de “La Homeopatía de México”, por escrito, el nombre de fundaciones, organizaciones o particulares que hayan brindado apoyo económico. Esta información deberá incluirse en el trabajo para mantener al tanto a los lectores. Asimismo, debe comunicarse si el autor o alguno de los autores laboran o perciben un tipo de retribución económica, o de otro tipo, por parte de un laboratorio o compañía privada que haya participado en el financiamiento del trabajo.

e) Notas de agradecimiento

Las notas de agradecimiento dirigidas a personas o instituciones que hayan apoyado el desarrollo del trabajo aparecerán en la parte final del escrito, nunca al principio.

II. Especificaciones para los trabajos

a) Criterios para la aceptación de manuscritos

Deben presentarse con escritura clara, además de brindar información importante y de interés para los lectores de “La Homeopatía de México”. En los trabajos de investigación los métodos de estudio deben ser apropiados, los datos válidos, y las conclusiones razonables y fundamentadas en evidencias y referencias confiables. Se recomienda al autor o autores que antes de remitir cualquier texto, lo ofrezcan a revisión por parte de un colega con experiencia en la publicación de trabajos científicos, a fin de detectar posibles problemas.

Todos los trabajos deberán dirigirse al director editorial de “La Homeopatía de México”, escribiendo a la dirección electrónica: **contacto@similia.com.mx**

En caso de que se presente algún impedimento para hacer el envío de algún escrito por este medio, será necesario comunicarse con la División Editorial de Propulsora de Homeopatía, S.A. de C.V., para acordar los detalles de su remisión en disco compacto, memoria USB u otro soporte:

Revista “La Homeopatía de México”

Mirto No. 26
Colonia Santa María la Ribera
Delegación Cuauhtémoc
México, Distrito Federal
C.P. 06400
Teléfono: (01 55) 5547 9483, extensión 176
Fax: (01 55) 5547 3707

Queda a juicio de la División Editorial de “La Homeopatía de México” decidir si los manuscritos cuentan o no con el formato adecuado para su publicación, de tal manera que puede regresarlos a los autores para corrección, antes de considerarlos para el proceso de arbitraje por parte de su Consejo Editorial.

b) Características generales

- Los artículos deben encontrarse en formato de Office Word (archivos .doc o .docx).
- Se evitará la numeración de las páginas, encabezados y pies de página.
- Todas las secciones deben tener continuidad, sin utilizar saltos de página.
- Los manuscritos deben incluir un título de extensión libre, así como un título corto para las páginas internas.
- El nombre del autor o autores que hayan intervenido en el trabajo deben anotarse en el siguiente orden: nombre(s), apellido paterno, guión, apellido materno.
- Si ya se cuenta con publicaciones previas (o indización), el nombre debe escribirse igual que en ellas.
- En todo caso debe incluirse el cargo académico, institucional o ambos.
- Es preferible que los trabajos incluyan un resumen estructurado,

el cual debe proporcionar el contexto o los antecedentes del estudio, así como sus objetivos, procedimientos básicos, principales resultados, conclusiones y fuentes de financiamiento. De ser posible, debe proporcionarse su traducción al inglés (*Abstract*).

- En caso de que se adjunten imágenes, éstas deben presentarse en alta resolución (a 300 dpi) y formato jpg, debidamente numeradas conforme a su cita o llamada en el texto. Se aceptan gráficos a color o en blanco y negro. Debe incluirse el pie de foto o figura (explicación breve) correspondiente a cada imagen o gráfico.
- Las tablas deben enviarse en formato de Office Word (.doc, .docx), y no como imagen. Se numerarán de acuerdo a la llamada o cita en el texto, y con título. De ser necesario, se incluirá un resumen explicativo (pie de figura).
- No se aceptarán imágenes ni tablas en archivos de Power Point.

c) Referencias

Deben colocarse al final del texto y nunca al pie de página. Se enunciarán de manera correspondiente al texto, donde se citarán con números en superíndice.

Los casos más usuales y su presentación internacionalmente aceptada son los siguientes:

- **Artículo de revista:** Autor o autores. Título del artículo. Abreviatura internacional de la revista. Año; volumen (número): página inicial y final del artículo. En caso de varios autores, se citan los seis primeros seguidos de la abreviatura et al. En lo posible, el nombre de la publicación debe abreviarse de acuerdo con el estilo de la National Library of Medicine, de Estados Unidos, disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>. / **Ejemplo:** Macías Cortés EC, Asbun Bojalil J. Frecuencia de eventos adversos en prescripciones homeopáticas del Hospital Juárez de México. *Rev Hosp Jua Mex.* 2008; 75(3):190-197.
- **Libro:** Autor o autores. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. No es necesario consignar la primera edición. La edición siempre se pone en números arábigos y abreviatura: 2a ed. Si la obra estuviera compuesta por más de un volumen, debe citarse a continuación del título del libro: vol. 3. / **Ejemplo:** Sánchez Ortega P. Apuntes sobre los miasmas o enfermedades crónicas de Hahnemann vol. 4, 2a ed. México: Biblioteca de Homeopatía de México, 1999.
- **Capítulo de libro:** Autor o autores del capítulo. Título del capítulo. En: Director o recopilador del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. p. página inicial-final del capítulo. / **Ejemplo:** Demarqué D. El método hahnemiano. En: Benkemoun P, Cornillot P, Deltombe-Kopp M, Lutzler LJ. *Tratado de Homeopatía.* 2a ed. España: Paidotribo; 2000. p. 33-36.
- **Artículo en internet:** Autor o autores. Título. Nombre de la publicación abreviada [tipo de soporte] año [fecha de acceso]; volumen (número): páginas o indicador de extensión. Disponible en: / **Ejemplo:** Fernández Pérez JA, Barajas Arroyo G, Romano Rodríguez MC. La Homeopatía: un modelo médico clínico terapéutico, no una medicina complementaria. *Gaceta Homeopática de Caracas* [internet]. 2008 [citado 19 Dic 2011]; 16(1): p. 017-024. Disponible en: http://www2.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-30802008000100004&lng=es&nrm=iso

Para información sobre casos particulares, se puede consultar el documento *Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas*, citado en la primera parte de las presentes instrucciones.

III. Tipos de trabajos a publicar

Los siguientes formatos son sugeridos por La Homeopatía de México para la entrega de manuscritos. No es estrictamente necesario que los autores se apeguen a ellos, siempre y cuando sus trabajos cumplan con los requisitos indispensables: la claridad en la exposición de ideas, la elección de un tema de interés para la comunidad homeopática y el sustento de cada una de sus afirmaciones en fuentes fidedignas.

a) Artículo de investigación (básica o clínica)

- **Título.** Es de extensión libre y debe ser representativo de los hallazgos. Se debe agregar un título corto para las páginas internas.

Es importante identificar si se trata de un estudio aleatorizado o de otro tipo.

- **Resumen.** Esboza los aspectos más importantes del texto. Preferentemente, debe incluir título, antecedentes, objetivo, material y método, resultados y conclusiones.
- **Introducción.** Enuncia aquellos aspectos que permiten entender el objetivo del estudio, mismo que se menciona al final de este apartado. La o las hipótesis, así como los planteamientos, deben incluirse en este apartado.
- **Método.** Explica a detalle cómo se desarrolló el estudio y en especial que sea reproducible. Menciona el tipo de estudio, observacional o experimental y métodos estadísticos. Cuando el caso lo amerita, se especifica si las personas involucradas tuvieron que firmar una carta de consentimiento informado.
- **Resultados.** De acuerdo al diseño del estudio, se presentan todos los resultados, sin comentarlos. Tablas y otros gráficos con resultados deben presentarse al final del texto y con pie de figura. Es preferible no repetir la información de las tablas en el texto.
- **Discusión.** Con base en evidencias actuales, se discute por qué el estudio es único, diferente, confirmatorio o contrario a otros de la literatura. Debe incluirse un párrafo que informe si hubo limitaciones en el diseño del trabajo. Las conclusiones sobre el mismo se mencionan al final.
- **Referencias.** Deben seguir las especificaciones descritas con anterioridad. Es preferible incluir citas de autores mexicanos.
- **Extensión e imágenes.** El número de páginas del manuscrito, y de los gráficos, es libre. No obstante, "La Homeopatía de México" se reserva el derecho de editar o resumir los textos e imágenes cuando se considere necesario.

b) Artículo sobre casos clínicos o serie de casos

- **Título.** Debe especificarse si se trata de casos clínicos (uno o dos) o una serie de casos (más de tres). Se debe incluir un título corto a utilizar en las páginas internas.
- **Resumen.** Esboza los aspectos más importantes del texto.
- **Introducción.** Se describe la enfermedad o síndrome y su causa atribuible, o bien, la respuesta del paciente al tratamiento.
- **Presentación del (los) caso (s) clínico (s).** Se incluye la descripción clínica, así como los resultados obtenidos por estudios de laboratorio y otros métodos de diagnóstico. Se debe especificar el tiempo en que se reunieron estos casos. Las imágenes y tablas se mencionan en el texto del documento y aparecen al final del mismo, con pie de figura.
- **Discusión.** Se comentan las referencias bibliográficas más recientes o necesarias para entender la relevancia del caso expuesto, así como aquellas particularidades, similitudes o diferencias que lo hacen comunicable.
- **Referencias.** Deben seguir las especificaciones descritas con anterioridad.
- **Extensión e imágenes.** El número de páginas del manuscrito, así como de gráficos, es libre. Sin embargo, "La Homeopatía de México" se reserva el derecho de editar o resumir los textos e imágenes cuando se considere necesario.

c) Artículo de revisión

- **Título.** Se debe especificar con claridad el tema a tratar.
- **Resumen.** Esboza los aspectos más importantes del texto.
- **Introducción y subtítulos.** Puede iniciarse el tema a tratar directamente, y los subtítulos se incluirán de manera libre, siempre que se consideren necesarios.
- **Referencias.** Deben seguir las especificaciones descritas con anterioridad.
- **Extensión e imágenes.** El número de páginas del manuscrito, así como de gráficos, es libre, aunque "La Homeopatía de México" se reserva el derecho de editar o resumir los textos e imágenes cuando se considere necesario.

d) Actualidad, históricos y sobre personajes

- Los escritos de este tipo abordan temas informativos, históricos y de interés médico o social. No tienen un formato en especial.

e) Materia médica y otros temas de actualización médica

- Sólo se realiza a petición del director editorial de "La Homeopatía de México", de acuerdo con el formato convenido con él.

LA HOMEOPATÍA **90** años DE MÉXICO

Fundada en 1933

EDICIÓN ESPECIAL 90 ANIVERSARIO

Desde hace muchas décadas, quizá desde el mismo origen de la Homeopatía, se ha vilipendiado la práctica del método médico clínico terapéutico configurado por Samuel Hahnemann, pasando por alto que fue la misma persona, el célebre médico griego Hipócrates de Cos, quien estableció tanto la teoría de los opuestos como el principio de semejanza, similitud o afinidad.

Hoy, las pruebas científicas en torno a la Homeopatía no se pueden ignorar porque se sustentan en estrictas metodologías que validan los resultados sobre la salud de millones de personas. De allí la importancia que tiene esta obra, la cual está destinada a convertirse en una referencia obligada para la comunidad médica y la sociedad en general.

El *dossier* **Evidencias Científicas de la Homeopatía**, coordinado por el prestigiado investigador y médico homeópata brasileño Marcus Zulian Teixeira, es la versión en español de una edición que se publicó originalmente en 2017 bajo los auspicios de la Cámara Técnica de Homeopatía y el Consejo Médico Regional del Estado de São Paulo (CREMESP, Brasil), proyecto que contó con el apoyo de la Asociación Médica Homeopática Brasileña (AMHB) y de la Asociación Médica Homeopática de São Paulo (APH) a través de su divulgación en la *Revista de Homeopatía*.

Ahora, después de que esta obra se ha traducido al idioma inglés, **La Homeopatía de México** se suma a esta iniciativa y ofrece orgullosamente la presente edición, justo en el año en que esta revista especializada, publicada por **Similia** y única en su tipo en la lengua castellana, cumple 90 años de presencia ininterrumpida.



Lo confiable en Homeopatía