
¿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 healthy volunteers? The Brazilian contribution to the debate on homeopathic pathogenetic trials. Rev Homeopatia (São Paulo). 2017;80(3/4):151-171".

Disponible 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, quatenam 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 alopátia, 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 yatrógenas.

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 Frota 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 ($k = 1.0$).

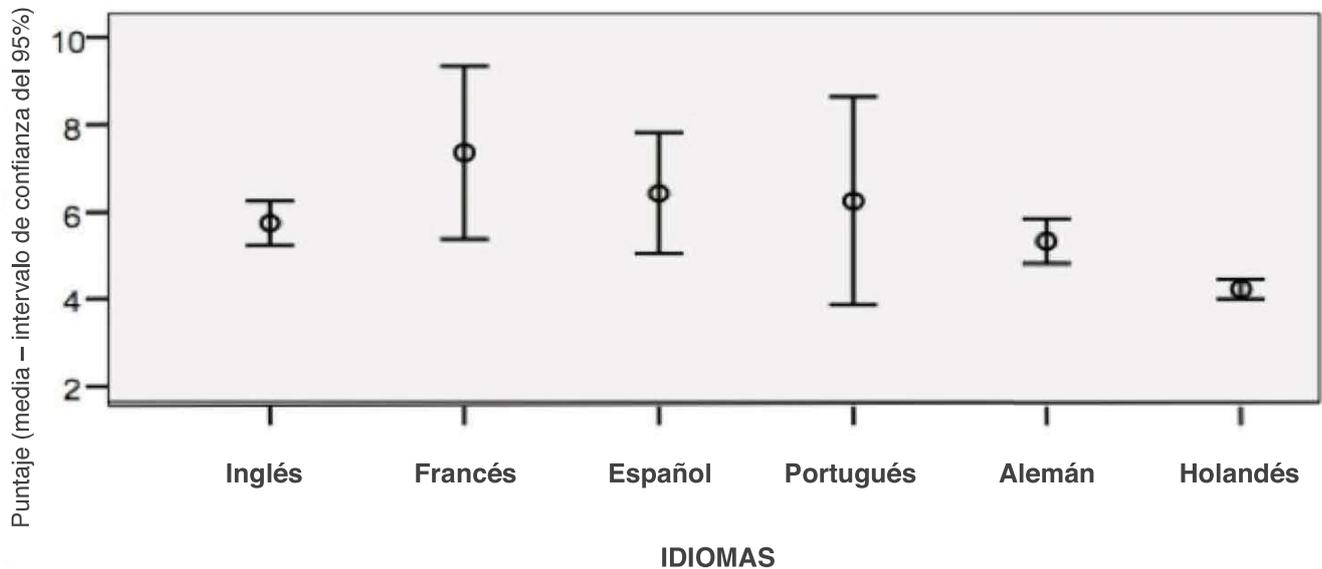
Tabla 4. Índice de Calidad Metodológica para los puntajes de los estudios HPT (puntaje de Dantas) [46].

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.



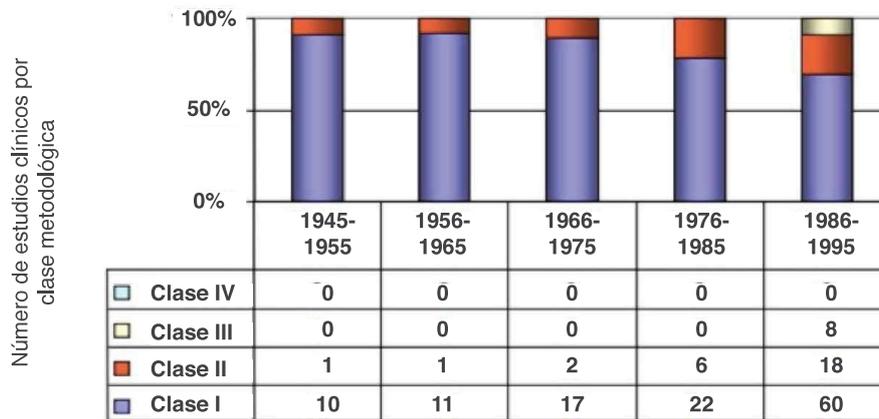
El puntaje promedio de los estudios HPT analizados fue de 5.65, con una gran predominancia de los estudios con baja calidad metodológica (puntaje 4: 41.5%; 5-6: 34.5%; 7-8: 14%; 9-10: 4.5%; 12: 4.5%; 13: 1.0%). El 76% de los estudios se incluyó en la clase I. Sólo 15 estudios describieron la aleatorización, 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 (%).

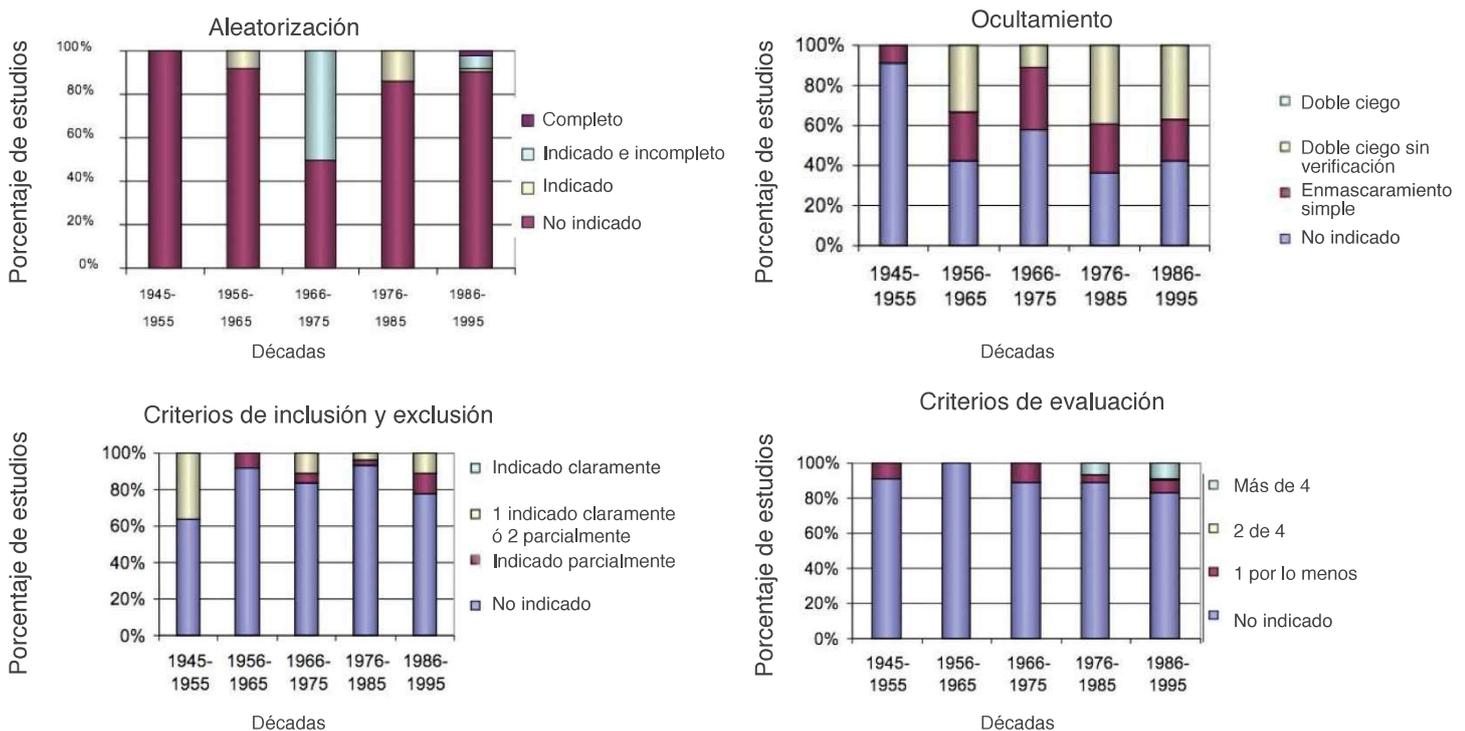


mente en las últimas dos décadas (Figura 3, [46]).

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.

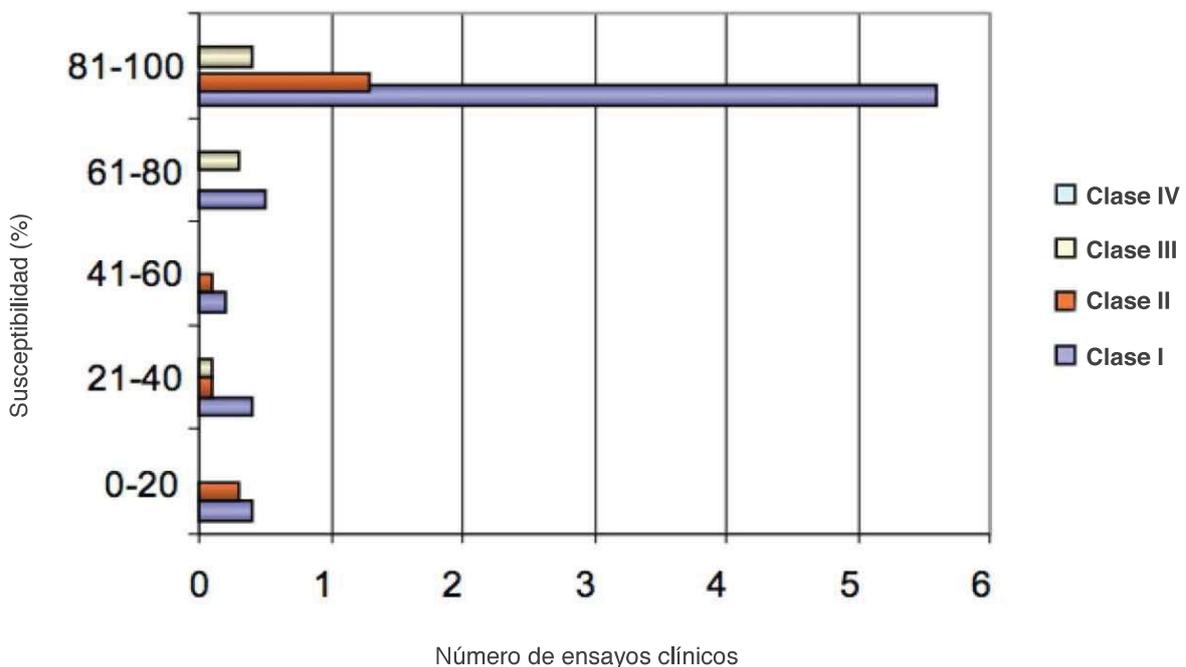
Se realizó un análisis comparativo de las principales características de los estudios con calidad metodológica más alta (puntaje 12-13) con el mismo número de estudios con el puntaje más bajo (4) seleccionados aleatoriamente por medio del método del sorteo siguiendo la coincidencia por año de publicación. 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 *Organon 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. *Organon 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, Olgner 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 patogenéticos 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.