

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 on 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 (puntuaje $\geq 60/100$).

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, íleo 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 ($p < 0.0001$).
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 isopática 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 ($p = 0.0$).
Frass <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, probablemente 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. Chalet 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, Maidannyk 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*. 2014;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.