

La solidez de la investigación homeopática fundamental

Leoni Villano Bonamin*

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

Resumen

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

PALABRAS CLAVE:

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

Abstract

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

KEYWORDS:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

REFERENCIAS

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

Ther Med. 2016; 25:120-5.

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

2011;2011:917541.

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