

## Artículo de revisión

# \*¿Cuándo lo Imparcial se Convierte en Sesgo? El Dilema de las Patogenesias Homeopáticas y los Modernos Métodos de Investigación

\*\*Ted J. Kaptchuk

### Resumen

Desde los años sesenta, los homeópatas, junto con los físicos biomédicos, generalmente han reconocido al ensayo de control doble ciego aleatorio (ECA) como el “estándar de oro” para establecer la eficacia en una intervención clínica. Sin embargo, la profesión homeopática se ha mostrado ambivalente respecto a la incorporación del modelo ECA para la validación interna de los medicamentos homeopáticos. Este texto muestra importantes elementos del ECA, como la evaluación ciega, la aleatoriedad y la inferencia estadística, examinando algunos de los elementos históricos y científicos acerca de su inclusión en las experimentaciones homeopáticas.

#### **PALABRAS CLAVE:**

Evidencia científica, Métodos estadísticos, Falsos controles, control de sesgos, Comparaciones clínicas, Controles con placebo, Aleatoriedad, Inferencia estadística, Ensayo clínico controlado aleatorio, Estudio controlado aleatorio, ECA, Estudio doble ciego aleatorio, Método doble ciego, Experimentación pura, Experimentación medicamentosa, Experimentación homeopática.

### *Abstract*

*Since the 1960s, homeopaths, along with biomedical physicians, have generally acknowledged the double-blind, randomized, controlled trial (RCT) as the “gold standard” for establishing the efficacy of a clinical intervention. The homeopathic profession has, however, been ambivalent about the incorporation of the RCT model for the internal validation of homeopathic medicines. This paper looks at important components of the RCT such as blind assessment, randomization and statistical inference and examines some of the historical and scientific issues about their adoption for homeopathic provings.*

#### **KEYWORDS:**

Scientific evidence, Statistical methods, False controls, Bias control, Clinical comparisons, Controls with placebo, Randomness, Statistical inference, Randomized controlled trial, Randomized controlled trial RCT, Double-blind randomized study, Double-blind method, Pure experimentation, Drug testing, Homeopathic Experimentation.

\*Artículo publicado en el *Boletín Mexicano de Homeopatía*, julio-diciembre de 1997; volumen 30, número 2, páginas 69-79; apareció originalmente en el *British Homeopathic Journal*, octubre de 1996; volumen 85, número 4, páginas 237-247, doi: 10.1016/S0007-0785(96)80008-1. Traducido al español por Carlos Escutia García, con el permiso correspondiente del autor y el editor.

\*\*Profesor de Medicina y de Salud Global y Medicina Social en la Escuela de Medicina de Harvard. Director del Programa de Estudios de Placebo y Encuentro Terapéutico (Pips) del Beth Israel Deaconess Medical Center y la Escuela de Medicina de Harvard.

## Introducción

A través de gran parte de su historia, la profesión homeopática estuvo al frente en la exigencia de la práctica médica basada en la observación precisa y en la evaluación imparcial. Un argumento puede ser el hecho de que en sus primeros años, la Homeopatía fue más sofisticada que sus competidores ortodoxos respecto a cuestiones de evidencia precisa, comparaciones clínicas, falsos controles y métodos estadísticos.

Comenzando justo antes de la Segunda Guerra Mundial, las sofisticadas reformas metodológicas tales como el doble-ciego, controles con placebo, aleatoriedad e inferencia estadística, se incorporaron gradualmente dentro de la medicina ortodoxa. Después de la guerra estos métodos ganaron credibilidad y, alrededor de los años sesenta, los métodos de ensayo clínico de control de doble ciego aleatorio (conocidos como ECA) se integraron completamente a la medicina ortodoxa (convencional). Los investigadores científicos consideraron tales métodos como el “estándar de oro”, el prerrequisito para la medicina precisa, imparcial y basada en la evidencia. La sociedad en general también ha venido reconociendo estos métodos como la base de una buena ciencia que legitima el conocimiento médico.

La comunidad médico homeopática ha seguido a la ciencia biomédica y ha adoptado de manera general al ECA como el árbitro final y objetivo de la evidencia en la eficacia clínica<sup>1</sup>. Los investigadores que llevan a cabo las experimentaciones homeopáticas han estado divididos y han sido ambiguos con respecto a la extensión de cuáles de estos métodos deberían usarse en su búsqueda infra-homeopática de información fidedigna. En este artículo examinaré la historia de las técnicas ciegas, los controles placebo y la aleatoriedad, así como la inferencia estadística en Homeopatía y biomedicina. Los logros y valores de estos métodos han sido reconocidos en forma general, de modo que el objetivo será edificar un enfoque diferente acerca de estos métodos: hasta qué grado estas técnicas podrían introducir nuevos sesgos no propuestos mientras se tratan de eliminar otros sesgos. Se espera que un examen crítico de estos elementos fomente en los homeópatas a contribuir en desarrollos metodológicos adicionales para evaluar la terapéutica.

## Hahnemann y la precisión en las experimentaciones

“Experimentación pura” es el término usado por Samuel Hahnemann (1755-1843) para el método en el que se experimenta una sustancia en voluntarios sanos con el fin de determinar exactamente los síntomas que provocan. A partir de los resultados de estas experimentaciones, Hahnemann supo cuál sustancia se asemeja a los síntomas de los pacientes más estrechamente, y guiado por su Ley de Semejantes o de Semejanza, hizo una propuesta terapéutica.

La descripción original de Hahnemann de los métodos para conducir una experimentación homeopática (*Organon*, parágrafos 108-141)<sup>2</sup> mostraron una perspicaz apreciación de observación meticulosa, así como un profundo temor a la información falsa, incompleta e inadecuada. De manera significativa, Hahnemann compartió la agenda progresiva de la élite de científicos médicos de su época, quienes trataban de romper los métodos especulativos del escolasticismo galénico, la magia renacentista y las entonces populares y simplistas teorías mecánicas o químicas de la curación. Así, Hahnemann atacó a métodos tales como la “especulación del ingenio *a priori*”, las teorías medievales de calor/frío y las simpáticas intuiciones mágicas que empleaban el “olfato, el gusto o la apariencia de las drogas”, así como a la nueva ciencia ortodoxa, la cual sólo consideró el “análisis químico” (*Organon*, parágrafo 110).

Para Hahnemann, la medicina clínica debía basarse en lo que le sucedía cotidianamente a la gente. Solicitó crear una medicina clínica digna de confianza, basada en experimentaciones precisas. Frases y palabras tales como “cuidadosa auto observación”, “muy atento de sus sensaciones”, “carácter exacto de los síntomas” y “credibilidad” se repetían varias veces en las instrucciones de las experimentaciones. Se enfatizó en la preocupación por la potencial interferencia, por ejemplo, desde el ambiente de la experimentación, la meticulosidad del observador, la dieta y el estado mental de los experimentadores (*Organon*, parágrafos 125-126).

## División de los métodos contemporáneos de las experimentaciones

Hahnemann esperaba que después de su muerte pudiesen identificarse más sustancias, probarse e incorporarse a la Materia Médica Homeopática. Habló explícitamente de la necesidad de encontrar medicinas “más perfectas” (*Organon*, parágrafo 162). Y en verdad, el número de medicamentos homeopáticos creció alrededor de 2000% a partir de las 99 sustancias probadas por Hahnemann hasta el momento de su muerte.

Una cuestión fundamental que han enfrentado los experimentadores homeopatas contemporáneos es hasta qué grado la adopción del modelo ECA podría incrementar la precisión y disminuir la distorsión debida a la observación humana. ¿Hasta qué grado los métodos evaluativos modernos promueven la agenda homeopática? Como mencionamos anteriormente, los homeopatas han adoptado la mayor parte del modelo ECA para la validación externa de resultados clínicos. En cuanto a las experimentaciones, la profesión se ha dividido con un cisma que imita a las primitivas y todavía comunes divisiones dentro del movimiento homeopático<sup>3,4</sup>. La mayoría de los homeopatas no han querido esconder sus cabezas en la arena e ignorar la persuasividad, la elegancia y la legitimidad universal del ECA, y solamente copiar el procedimiento original de Hahnemann.

Más aún, sólo una minoría de aquellos quienes conducen experimentaciones parecen haber exigido las cantidades para completar la integración de procedimientos ECA dentro de las experimentaciones homeopáticas. Ejemplos de tales defensores son Anthony Campbell<sup>5</sup>, Harold Walach<sup>6,7</sup> y Philippe Belon<sup>8</sup>. La estrategia de compromiso más común parece usar los llamados “controles con placebo”, pero estos placebos son del todo distintos en significado y uso respecto al “placebo” que se define en un ECA ortodoxo.

El tipo homeopático de placebo no se emplea como brazo de control (grupo control) con fines de inferencia estadística a fin de determinar la validez y la frecuencia de los síntomas, ya sea que aparezcan por casualidad o no. Esto se da usualmente sólo en un pequeño porcentaje del grupo de experimentadores como mecanismo para disminuir expectativas y fomentar una mejor calidad de juicios y agudeza de

discriminación. Los síntomas presentados por quienes tomaron el control con placebo son ignorados o descartados. Ejemplos de este tipo de método se han descrito por David Riley<sup>9</sup>, Jeremy Sherr<sup>10</sup> y George Vithoulkas<sup>11</sup>.

Unos cuantos experimentadores homeopatas, aún cuando no rechazan completamente todos los métodos modernos, parecen no impresionarse radicalmente por el ECA. Ellos han dado a entender que las experimentaciones son el “aspecto chamánico de la Homeopatía” y preguntan: dado que los buenos experimentadores no llegan fácilmente, ¿deberíamos desperdiciarlos en grupos placebo?<sup>12</sup>. Aún hay una discusión al respecto en el “Seminario de experimentaciones del sueño”<sup>13</sup>. Se espera que dicho documento ayude a alejar la confusión del sesgo desconocido en las experimentaciones homeopáticas, así como a estructurar la cuestión histórica y críticamente. ¿Desde dónde llegan estos métodos y qué problemas potenciales originan?

## Evaluación de la historia homeopática

Desde el principio de su historia, los homeopatas han estado orgullosos de la insistencia de Hahnemann en la evidente observación informal y los experimentos precisos. Desde varios frentes, continúan explorando e innovando observaciones precisas en medicina. El temprano uso de estadísticas comparativas fue un componente crítico del desarrollo y otro recurso de la Homeopatía. Varios estudios comparativos de la Homeopatía en contraste con el tratamiento alopatóico fueron publicados y dados a conocer<sup>14</sup>. Los de la escuela convencional de medicina trataron de encontrar problemas con las estadísticas, pero con frecuencia ellos tomarían recursos matemáticos para ridiculizar la noción de las diluciones homeopáticas.

Ocasionalmente trataron de reprimir estadísticas tales como los datos para la epidemia de cólera de 1854 en Londres, donde el porcentaje de mortalidad en el Hospital Homeopático fue de 16.4% comparado con el 51.8% de instituciones ortodoxas (convencionales)<sup>15</sup>. Su inconformidad con la evidencia estadística presentada por los homeopatas fue tan lejos, que uno de los argumentos ortodoxos frente a la adopción de evaluación numérica en medicina era lo que podrían mostrar los homeopatas y por consiguiente no podría ser “científico”<sup>16</sup>.

A mediados de los años 1860, el *American Institute of Homeopathy* había establecido e innovado el Buró de Organización, Registro y Estadística para establecer la precisión en medicina e información científica, así como los propósitos de organización profesional. B. F. Joslin, un buen conocedor de la Homeopatía, declaró en 1849 que los homeópatas “permitieron a la estadística responder las cuestiones tal y como el sistema médico lo prefería”<sup>17, 18</sup>.

Los homeópatas también ayudaron a los pioneros de métodos de ensayo clínico comparativo. El ejemplo lo tenemos en el, probablemente, más grande y más “riguroso” ensayo comparativo llevado a cabo hasta la década de 1930, que fue realizado en el Hospital Cook del condado de Chicago, resultado del estudio que comenzó en 1881 y se continuó hasta 1887, en el que 50 de los pacientes fueron asignados a la sección de Homeopatía<sup>19</sup>. Para los criterios del siglo XIX, la Homeopatía legitimó y estableció un récord de evidencia en medicina.

## Evaluación “ciega” en biomedicina

La medicina convencional desarrolló primeramente intervenciones simuladas y procedimientos ciegos cuando trató de desacreditar métodos curativos tales como el mesmerismo y los fenómenos análogos de “tractores Perkins” en Estados Unidos<sup>20, 21</sup>. Las intervenciones simuladas se desarrollaron para mostrar que los métodos no ortodoxos sólo son el resultado de la “imaginación” o creencia de sus víctimas. Los representantes de la medicina convencional parecen no haber reconocido la necesidad de los procedimientos ciegos e intervenciones falsas, evaluando sus procedimientos “científicos” hasta hace poco.

La noción de que los sujetos podrían necesitar ubicarse como “ciegos” en experimentos científicos “reales” en oposición a situaciones no convencionales, es investigado usualmente por historiadores de la ciencia con el trabajo en psicología experimental sobre discriminación sensorial transformada, por Charles Sanders Pierce y Joseph Jastrow, entre 1883 y 1884<sup>22</sup>.

Otros historiadores han encontrado referencias a los nombres de fertilizantes removidos de las parcelas de tierra en experimentos agrícolas en Alemania en 1880<sup>23</sup>. Hasta entonces los científicos generalmente pensaban que era suficiente confiar en nues-

tra integridad y experiencia. Gradualmente, la ciencia ha aceptado la necesidad del estudio “ciego”<sup>24</sup>.

La medicina convencional parece no haber transformado los experimentos “ciegos” como nosotros, en sus propios procedimientos “científicos” hasta mediados de la década de 1920. Esto ocurrió cuando el número de conflictos por el tratamiento de tuberculosis llegó a ser fenomenal y el estándar de las evaluaciones históricas se consideró contradictorio e incompleto. El primer tratamiento convencional con “inyecciones intravenosas de agua destilada” se desarrolló en 1926 y se reportó en 1931<sup>25</sup>. El estudio ciego comenzó lentamente en la medicina convencional a partir de ese momento.

## Evaluaciones ciegas en Homeopatía

Hahnemann no mantuvo “ciegos” a los experimentadores y en los registros de la Unión Hahnemanniana de Experimentadores se señala con orgullo que “Hahnemann nunca nos ocultó los nombres de las drogas que iban a ser probadas” [sic]<sup>26</sup>. Aquellos quienes conducían los experimentos a menudo reunían o preparaban sus propias sustancias. El mismo Hahnemann reforzaba la creencia común de la integridad del observador, al mencionar que la mejor experimentación posible es la que se hace con uno mismo (*Organon*, parágrafo 141).

Más tarde, sin embargo, los homeópatas fueron de los primeros profesionales médicos (si no es que los primeros) en adoptar el estudio ciego para probar sus medicamentos. Al respecto, la medicina ortodoxa fue más lenta, comparada con la Homeopatía. Quizá fue en reacción a la acusación de charlatanería, la cual a menudo siguió a los homeópatas. Denis Demarque, en un reciente estudio de la historia de las experimentaciones, aporta una pobre y oscura cita concerniente a una reexperimentación de *Aconitum* supuestamente hecha por los seguidores de Hahnemann en 1843, varios meses después de su muerte. La cita menciona que todos los voluntarios “ignoraban el nombre de la medicina estudiada”<sup>27</sup>.

A pesar de esta temprana y débil cita, la idea del estudio ciego se adoptó definitivamente en los círculos homeopáticos antes de los muy citados experimentos de Pierce y Jastrow. El ejemplo más



importante, rara vez mencionado en la historia, es un estudio ciego en el año 1880, para mostrar si 25 homeópatas quienes creían en las altas potencias y las empleaban, podrían distinguir un frasco conteniendo glóbulos azucarados impregnados tan solo con alcohol. Ellos iban a dar estos medicamentos enmascarados a personas sanas y enfermas. El profesor de filosofía mental y moral del Colegio Bowdoin supervisó y garantizó la honestidad del estudio y reportó que: “nada se ha permitido para indicar la diferencia entre los frascos empleados o hacer posible el detectar para cualquier experimentador de forma alguna, las razones de escoger un número en lugar de otro”<sup>28</sup>.

En 1900, los escritos de J. T. Kent (1846-1916) mostraron que la técnica de estudio ciego se consideraba un procedimiento normal y rutinario en las experimentaciones homeopáticas. Sus instrucciones explícitamente decían que: “los experimentadores no saben lo que están tomando, y se les solicita no hacer mención de sus síntomas a otros experimentadores”<sup>29</sup>.

## Controles con placebo y doble ciego

El término “control con placebo” se introdujo por primera vez en la evaluación clínica en unos cuantos experimentos biomédicos desarrollados durante el decenio 1930-1940<sup>30, 31</sup>. La frase “prueba ciega”, que significa lo que ahora se conoce como “doble ciego”, apareció en la literatura biomédica hasta 1946<sup>32</sup>. Los controles de placebo y doble ciego fueron aceptados por una élite de investigadores y gradualmente llegó a ser reconocida de manera universal como el “estándar de oro”, especialmente ante la tragedia de la talidomida a principios de los años sesenta. Así como el desarrollo del ECA en el Reino Unido, las investigaciones clínicas homeopáticas adoptaron los procedimientos de ciego muy pronto. El famoso estudio del gas mostaza en 1934 parece haber tenido un falso control (sus protocolos son muy confusos para ser definidos)<sup>33, 34</sup>.

Seguramente que en 1954, con el estudio clínico de tuberculosis quirúrgica de Ledermann, la investigación clínica homeopática reunió todo el equipamiento de control doble ciego y placebo (aún cuando no se usaran exactamente estas palabras en el citado estudio)<sup>35</sup>.

## Estudio de placebo ciego y nuevos sesgos no propuestos

Se supone que los placebos reducen e incluso eliminan el sesgo, auxiliando en el control de la respuesta curativa psicogénica. Posibilitan la obtención de cualquier efecto específico o puramente farmacológico a partir del entorno del ritual curativo y de efectos no específicos. Los placebos se crearon para ser el mejor control de la subjetividad. El estudio de placebo ciego ha producido logros notables para la medicina moderna en términos de eliminar drogas inútiles, posibilitando el reconocimiento de terapias valiosas. Los homeópatas rápidamente vieron su valor y lo adoptaron. Más esto no significa que los métodos hayan sido perfeccionados o que no se beneficien del examen crítico y el refinamiento adicional.

En esta sección se considerará cierta evidencia de que el placebo ciego puede introducir nuevos sesgos no esperados, así como también ayudar a eliminar los sesgos. Estas ideas se manifiestan con el espíritu de investigar y de ninguna manera significan una condena o destitución de la importancia de los placebos o del valor del control de los sesgos. Estos estudios se realizaron con base en la elaboración de nuevos refinamientos metodológicos a fin de incrementar la objetividad y predictibilidad.

El procedimiento de control a doble ciego y placebo separa “el conocimiento de la intervención” de las “eficiencia del tratamiento”. Se asume que esta separación no cambiará el resultado clínico de cualquier intervención “real” o específica, ni introducirá algún sesgo imprevisto. Se piensa que la dirección de una intervención “real” (el resultado) es independiente de cualquier conocimiento o factor mental dentro del ser humano. La magnitud de la intervención real puede disminuir con los controles placebo (ya que los efectos del placebo se asume que son aditivos) pero la sustancia experimental y el placebo deberían actuar en la misma dirección.

En las experimentaciones homeopáticas, este supuesto significa que el monitoreo de los síntomas de la sustancia experimental debería ser el mismo bajo ambas condiciones, ordinaria y en control ciego. Las condiciones de ciego sólo incrementarían la precisión. Este es un supuesto basado en la creencia popular de que los efectos “reales” importantes dependen de causas materiales y no son distorsionados significativamente por el conocimiento, los símbolos o los rituales. Este supuesto necesita ser

verificado aún. Si no es cierto, debería ser necesario, además, refinar los métodos de control de placebo en las pruebas clínicas evaluatorias.

De hecho, existe una evidencia considerable de importantes problemas con este supuesto. A continuación se incluye una lista de algunas de estas evidencias experimentales.

**a) Experimento de Kirsch y Weixel<sup>36</sup>.** En este experimento 100 sujetos aceptaron recibir placebo (café descafeinado) o sustancia experimental (café con cafeína). Se le administró placebo a todos los sujetos bajo dos diferentes circunstancias en un diseño de “placebo balanceado”. La mitad recibió placebo bajo condiciones doble ciego y la otra mitad placebo bajo administración engañosa\* (se les condujo tempranamente a creer que se les daba café real, a fin de que la situación se aproximara a las condiciones clínicas reales). Se evaluaron tensión arterial, temperamento subjetivo a los sujetos acerca de su estado de alerta, desempeño motor, tensión, pulso y la certeza de haber consumido cafeína. Inesperadamente, los puntos concluyentes entre ambos grupos variaron y a menudo resultaron contradictorios. Esto significa que “el conocimiento” e información de lo que tomaron, condujo a distintas reacciones psicológicas y fisiológicas que difirieron no sólo en la magnitud sino en la dirección del efecto. Los controles de placebo cambiaron la respuesta psicológica y fisiológica de los sujetos.

**b) Experimento de Hughes y colaboradores, 1989<sup>37</sup>.** El modelo utilizado tiene mayor relación con las experimentaciones homeopáticas. 72 personas que dejaron de fumar se distribuyeron en forma aleatoria en un diseño de 3x2 para seis grupos distintos. Los tres grupos horizontales fueron: a) a quienes se les dijo que recibirían goma de mascar con nicotina (se les dio el conocimiento de la sustancia); b) a quienes se les dijo que recibirían goma de mascar placebo (se les dio otro tipo de conocimiento), y c) a quienes se les dijo que podían o no recibir goma de mascar con nicotina o placebo (ubicándose en condiciones doble-cego). Verticalmente se dividieron en los que recibían sustancia experimental o placebo. La evaluación de los resultados incluyó el comportamiento del fumador, los efectos auto-reportados de la goma de mascar. Los efectos farmacológicos y psicológicos de la condición de “conocer la sustancia” (condición clínica) contra condiciones

doble-cego (condiciones experimentales) no fueron aditivos (en la misma dirección). Los efectos de la nicotina fueron diferentes bajo condiciones diferentes. Parece que la nicotina incrementa los porcentajes de abandono y la percepción de los efectos de la droga bajo las condiciones “experimentales”, pero no bajo las condiciones clínicas de “conocimiento”. El doble-cego fue una técnica neutral que no sólo disminuyó la magnitud, sino que alteró significativamente la reacción fisiológica y la percepción psicológica de drogas “reales”.

**c) Estudio Kirsch y Rosadino, 1993<sup>38</sup>.** Este fue elaborado previamente al estudio de Kirsch y Hughes ya citados. Se asignaron aleatoriamente 100 sujetos en un diseño 3x3, en donde se le dijo a cada grupo que recibiría una sustancia experimental (cafeína) o una sustancia no experimental, contra otro al que no se le dijo que tomaría cafeína. Estos grupos se dividieron verticalmente para recibir: a) sustancia experimental (cafeína) o b) placebo. Estos grupos se midieron en tres periodos después de la ingestión (15, 30 y 45 minutos). La evaluación de resultados incluyó tensión arterial, pulso, estado de alerta, tensión y certeza de haber recibido la sustancia experimental. En todos los puntos médicos se obtuvo una significativa interacción sobre algunas evaluaciones de los resultados. Por ejemplo, la tensión y el estado de alerta se incrementó solamente cuando una persona “sabía” que había recibido sustancia experimental. La instrucción doble-cega disminuyó de manera significativa la tensión arterial comparada con los sujetos que sabían acerca de la sustancia y con los que recibieron falsa información. Solamente los sujetos del doble-cego pudieron discriminar confiablemente la presencia de la cafeína. Este experimento, como todos los anteriores, desafían la idea de que los típicos estudios a doble-cego y controlados con placebo tengan validez externa. Parece posible que las drogas (o las sustancias homeopáticas) produzcan distintos síntomas bajo condiciones de “conocimiento” y en una situación experimental donde el placebo pueda estar presente.

**d) Experimento de Bergmann y colaboradores, 1994<sup>39</sup>.** En este experimento se dividieron aleatoriamente 49 pacientes con dolor de cáncer en dos grupos: 24 dieron autorización de recibir, vía doble ciego, naproxén o placebo; 24, sin consentimiento ni aprobación, recibieron aleatoriamente naproxén o placebo. Ambos grupos, el experimental y el placebo, se desempeñaron significativamente mejor en el grupo informado,

\*Nota del traductor: se le conoce como efecto “nocebo”.

comparado al grupo no informado. También en el primer grupo el naproxén fue significativamente más efectivo que el placebo; en el grupo no notificado la diferencia entre el naproxén y el placebo fue menor a lo convencional, con  $p < 0.05$ . El “conocimiento” cambió dramáticamente los efectos de la sustancia experimental y el placebo, y entre ambas.

**e) Experimento de Penick y Hinfle, 1964<sup>40</sup>.** Se desarrollaron 50 experimentos administrando una droga fisiológicamente activa (fenmetrazina) a cuatro sujetos sanos. En 28 de estos experimentos los sujetos no sabían qué droga estaban tomando. La sustancia experimental sólo tenía un efecto inhibitor del apetito cuando los pacientes “supieron” qué esperar de la droga. El control ciego con placebo eliminó un efecto fisiológico medible.

Obviamente, los controles de ciego con placebo han permitido grandes logros en el cuidado de la salud<sup>41-47</sup>. Pero esto no significa que estos métodos sean perfectos o que no requieran de refinamientos adicionales. Los experimentos mencionados emergen la cuestión de cuándo y bajo qué condiciones debería emplearse el control ciego, y cómo podrían ser controlados sesgos adicionales no intencionados.

## Aleatoriedad y muestreo aleatorio

La aleatoriedad se aceptó gradualmente en la biomedicina por encima de una oposición significativa<sup>48</sup>. Los libros de historia rastrean usualmente la aleatoriedad al trabajo pionero de R.A. Fischer en la estación experimental de agricultura de Rothamsted, Inglaterra<sup>49</sup>.<sup>50</sup> La razón de Fisher para adoptar el concepto de aleatoriedad tuvo que ver con una necesidad matemática de permitir un error de estimación, el análisis del mismo y la prueba de significancia, los cuales entonces admitirían la inferencia causal.

El experimentador y los temas de sesgo no fueron prioritarios para el desarrollo original de la idea de Fischer. Cuando las ideas de Fischer se adoptaron por los investigadores médicos de la década de 1930, su foco primario fue que la aleatoriedad se incorporó gradualmente en la investigación médica y el primer estudio clínico aleatorio en medicina fue después de la Segunda Guerra Mundial<sup>51</sup>. La oposición de los médicos convencionales al método aleatorio fue significativa y la estadística en el primer estudio

aleatorio, deliberadamente dejó a un lado la palabra “aleatoriedad” para evitar la alarma entre los pacientes y la huida de los médicos<sup>52</sup>.

Antes de Fischer, habían dispersado tempranamente el uso de las técnicas aleatorias para tratar con el sesgo. El experimento de Pierce y Jastrow empleó una técnica aleatoria usando cartas de juego tempranamente y los primeros investigadores parapsicológicos adaptaron la aleatoriedad para prevenir cargos de fraude experimental<sup>53</sup>. El estudio homeopático antes mencionado de 1880 probablemente mezcló los frascos de alguna forma al azar pero esto no se estableció explícitamente<sup>54</sup>.

En el sentido que la aleatoriedad y la idea tangente de muestreo aleatorio facilitan la generalización y reducen sesgo, la idea parece fácilmente compatible con los intereses originales de Hahnemann. Él buscó “numerosas observaciones” de una amplia muestra de “individuos diferentes que variaban en su constitución mental y corporal” y gente de ambos sexos y diferente educación para asegurar que la información recogida fuese representativa y ampliamente aplicable, y que produzca resultados que “hayan sido observados por otros” (*Organon*, parágrafo 134).

Los médicos tanto homeópatas como ortodoxos (convencionales), en su necesidad de ser objetivos, han fallado en discutir adecuadamente los problemas de muestreo aleatorio en términos de participación de los sujetos, y la aleatoriedad en términos de la asignación de los pacientes a los grupos de tratamiento. Tal como dice Alvan Feinstein, a diferencia de los campos agrícolas, las inspecciones telefónicas o los tanques químicos, el sujeto, en un estudio clínico, escoge al investigador y esto no puede ser denominado aleatorio<sup>55</sup>. La gente que finalmente accede a ser aleatorizada en un estudio clínico o a participar en una experimentación, son un subconjunto muy peculiar de la población. Se desconoce cómo afecta esto a la generalización, y ha sido estudiado sólo recientemente. Es evidente que esto afecta a la generalización, como investigadores, tal y como lo ha demostrado Lwelyn-Thomas<sup>56</sup>.

Los homeópatas siempre reconocieron el problema de las muestras deformadas. Hahnemann lo hizo, ciertamente. Más aún, ¿cuántos de los experimentadores son de distinta raza, clase, sistemas de creencias, culturas y grupos religiosos? Claramente, estos podrían afectar los síntomas psicológicos tales como el temor o la culpa pero, como la mayoría de los homeópatas han notado, también a los sínto-

mas fisiológicos<sup>57</sup>. Incluso la fecha de un experimento podría considerarse en términos de elementos de muestreo aleatorio. Por ejemplo, es improbable que cualquier experimentación moderna descubriese el síntoma “clorosis” del siglo XIX, el cual todavía aparece en versiones modernas del *Repertorio de Kent*<sup>58</sup>.

## Aleatoriedad y síntomas raros

El problema con la aleatoriedad y las experimentaciones homeopáticas es todavía más complejo, y es uno de los temas en el corazón del dilema de la experimentación. Hahnemann buscó sujetos que fuesen “delicados, irritables y sensibles” (*Organon*, párrafo 121) y capaces de despertar la “idiosincrasia” excepto los síntomas críticos de una susceptibilidad especial (*Organon*, párrafo 117). Puede resultar confuso cómo determinar exactamente si un síntoma es raro o si aparece por casualidad. Por ejemplo, se piensa generalmente que la agravación de las 3 horas asociada a Kali carbonicum le sucedió solamente una vez a un solo experimentador (probablemente, al hijo de Hahnemann)<sup>59</sup>.

En teoría, la aleatoriedad podía ser conveniente para ayudar a determinar si un síntoma común fue casual, imaginado, real o lo que Richard Hughes llamó “una fábrica de síntomas siempre dispuesta” (ver adelante)<sup>60</sup>. Pero para situaciones más complejas los problemas también son mucho más difíciles.

Es obvio que Hahnemann luchó contra el problema y dio al menos tres sugerencias en el *Organon*. Primero habló de “el arte más elevado de juicio” y la “maestría en la observación” (párrafo 142). En otro punto enfatizó que: “todos los incidentes, sufrimientos y cambios en la salud del experimentador durante la acción de la medicina[...] deben atribuirse únicamente a tal medicina, y deben considerarse y registrarse como peculiaridades de ella[...], aún cuando el experimentador haya observado en sí mismo, *considerablemente antes* –las itálicas son de Hahnemann– la ocurrencia espontánea de un fenómeno similar” (*Organon*, párrafo 138).

Y finalmente, en otra parte Hahnemann trasladó la verificación de tales síntomas extraños al área de la aplicación clínica (la cual fue para él prueba final): “el que estos agenten impresionen en realidad a todo el cuerpo humano sano demuestra, por eso, que cuando son empleados como remedios rinden un efectivo servicio homeopático a *todos* –nuevamente,

las itálicas son de Hahnemann– los enfermos que presenten síntomas mórbidos similares a aquellos que tan solo ellos parecen capaces de producir en determinadas idiosincrasias individuales” (*Organon*, párrafo 117).

Sus primeras dos sugerencias no son compatibles con la ciencia, al menos como la conocemos hasta la fecha. La dependencia en los poderes especiales de los individuos y la disminución de los posibles síntomas al azar no son aceptados en una medicina científicamente orientada. La idea de probar una sustancia clínicamente tiene claro sentido, pero no ayuda a la metodología experimental, sino que solamente pospone el problema.

Esta contradicción entre los eventos de frecuente y fácil reproducción, y aquellos que son extraños, no se conoce en la medicina convencional. La literatura biomédica es particularmente evidente acerca de los efectos tóxicos y adversos en poblaciones clínicas. Aquí la evidencia es mucho más blanda y se basa fundamentalmente en un vigilante chequeo y en la observación<sup>61</sup>. La información imperfecta e incontrolada a veces es la única información disponible para la inferencia. Por razones prácticas y éticas, uno no puede emplear la aleatoriedad para estudiar los efectos adversos relativamente extraños.

La ortodoxia se ajusta tentativamente a esta polaridad y algunos de sus métodos deberían ser examinados por quienes conducen experimentaciones homeopáticas. De esta manera, el reto repetido, si es posible éticamente, podría ser un importante método de verificación para los síntomas raros a considerar en las experimentaciones homeopáticas. La Homeopatía aún no tiene respuestas claras a las cuestiones de los síntomas raros contra los síntomas casuales en las experimentaciones.

## Estadística

El empleo del cálculo matemático y la estadística se desarrolló en la medicina sólo gradualmente. A menudo los historiadores acreditan el estudio de Pierre Charles Alexandre Louis en 1835 acerca del tiempo de sangrado como un evento en el desarrollo de un método médico numérico<sup>62</sup>. Sólo después de la década de 1930 la medicina convencional adaptó la estadística sofisticada de la prueba de significancia, error alfa y beta, y los valores de  $p$  desarrollados a partir del trabajo de R. A. Fisher, Jerzy Neyman y Egon Pear-



son. El asunto ha sido que las apariencias engañan, la variabilidad de los resultados confunde y la posibilidad puede hacer estragos. La promesa es que las matemáticas tienen una cualidad inherente de objetividad y de determinismo, y que la prueba de inferencia estadística da la posibilidad de ser usada para medir la probabilidad y hace inferencias causales.

## Inferencia estadística, ruido y el síntoma homeopático experimental

Una simple comparación numérica nunca ha sido problema en la Homeopatía. El mismo Hahnemann probablemente empleó en 1813 la comparación matemática en el tipo epidémico<sup>63, 64</sup> y, como ya sabemos, la comparación estadística fue crítica en el desarrollo de la Homeopatía. La cuestión para aquellos que conducen la experimentación homeopática ha sido el adoptar o no la más sofisticada probabilidad estadística para la prueba de significancia adoptada por la medicina convencional antes de la Segunda Guerra Mundial.

La inferencia estadística permite la posibilidad de medir la probabilidad de que un evento suceda debido a una realidad o por casualidad. Si el ruido de fondo similar a lo que uno está midiendo (por ejemplo, la variación individual) es muy alto, cualquier señal verdadera (diferencia demostrable) será abrumada estadísticamente y no será detectable (técnicamente, es muy bajo el poder de la prueba estadística).

Algunos homeópatas, como hemos citado, ya han adoptado las pruebas estadísticas. Pero no se ha señalado seriamente el problema del ruido de fondo. La inmensa variabilidad del fondo normal, el fino volumen de los síntomas que la gente experimenta normalmente, hace precisas medidas estadísticas de probabilidad impráctica si si no es que imposibles. Helmut Kiene resaltó este problema en el Taller de Experimentaciones de la Conferencia de Farmacopea Homeopática de Estados Unidos en 1995, donde identificó los dos estudios críticos que subrayan este problema<sup>65</sup>. Los estudios mencionados por Kiene son los siguientes:

**a) Estudio de Green, 1964<sup>66</sup>.** Se convocaron 4,808 personas o pacientes para probar un “nuevo medicamento” y experimentar así sus efectos secundarios. De ellos, 650 eran penitenciaros,

620 eran profesionales médicos, trabajadores al cuidado de la salud o sus familias; 76 eran residentes de asilos de ancianos y 400 eran niños. Se diseñó un cuestionario previo al tratamiento y una entrevista para buscar lo que usualmente se reportaba como efectos secundarios o colaterales de la droga. Resultaron ubicuos los síntomas previos al tratamiento, que se consideran normalmente como efectos secundarios de la droga (o síntomas experimentales homeopáticos): “la principal incidencia de varios de los síntomas tendió a ser menor del 10%, pero la fluctuación entre un grupo y otro fue amplia. Incidencias del 20% o más se registraron una o más veces en grupos individuales para cerca de la mitad de los síntomas reportados” (p. 258).

Los síntomas previos al tratamiento se distribuyeron de manera muy distinta en cada grupo. Por ejemplo, el 28% de los residentes de asilo de ancianos tuvo vértigo mientras que ninguno de los presidiarios presentó este síntoma en la fase de pretratamiento. El 4% de los presidiarios tuvo somnolencia diurna mientras que el 0.3% de los pacientes médicos presentó este síntoma. El 45% de las personas de los asilos tenían la boca seca, pero no fue así con los profesionales del cuidado de la salud o sus familias. El 2.1% de los profesionales del cuidado de la salud presentó eructos, excedido sólo por el 5.8% de pacientes médicos.

Después de esta evaluación del ruido de fondo, previa al tratamiento, se le administraron a los pacientes cápsulas de placebo para tomarlas cuatro veces al día el primer día, 8 cápsulas los días 2 y 3, y 16 cápsulas los días 4 y 5. Con la administración del placebo, algunos de los síntomas observados previos al tratamiento se agravaron y se extrajeron los efectos adversos del placebo que no se presentaron inicialmente. Nuevamente la distribución fue diferente en cada población (este estudio viene al caso no sólo para cuestiones estadísticas en las experimentaciones, sino también en el control con placebo y muestreo aleatorio).

**b) Estudio de Reidenbergh y Lowenthal, 1968<sup>67</sup>.** Como resultado del examen a 670 personas que trabajaron o estudiaron en un centro médico universitario, 414 reportaron que no padecían enfermedades y no habían tomado medicamentos 3 días previos. Sólo el 19% de estos 414 individuos sanos no tuvo al menos un síntoma en las 72 horas previas en la evaluación de un cuestionario de 25 síntomas adversos (el cual incluyó síntomas tales como pesadillas, incapaci-

dad para concentrarse, pérdida de apetito, etcétera). La lista de síntomas lució de manera tabular como en una experimentación homeopática. El número medio de síntomas experimentados por persona fue de dos, con 30 personas experimentando seis o más síntomas.

Estos dos estudios mostraron que el “ruido” de fondo de los síntomas es enorme. Es muy probable que cualquier síntoma “verdadero” de una experimentación podría ser confundido y considerado como un evento aleatorio al ser evaluado para la significancia. Lo que denota que es muy probable la falsa negativa, dado el estrecho número de eventos de fondo. El empleo de la probabilidad estadística involucra un alto riesgo de falla para identificar un síntoma verdadero.

Como señaló Kiene, estos estudios tienen otro problema. A diferencia de los estudios clínicos convencionales, donde el número de resultados es limitado, la experimentación homeopática tiene un enorme número de síntomas potenciales. Si uno emplea la estadística convencional y el valor de  $p$  fuese colocado a 0.05 (o 5%), es muy probable, incluso altamente probable, que el 5% de los síntomas (1 en 20) sean falsos positivos.

## Sumario

La Homeopatía ha sido ambivalente acerca de la adopción del modelo ECA para las experimentaciones (estudios patogenésicos). Este escrito trató de examinar algo de la historia de estos temas y algunos de los problemas potenciales que podría generar su adopción. El abandonar la meta de la objetividad fomentada por el desarrollo del ECA sería regresiva y anticientífica. La adopción acrítica del modelo ECA puede ser una oportunidad perdida para refinar y desarrollar críticamente lo que todavía es un método relativamente nuevo de evaluación terapéutica (incluso cuando ha sido aclamado como el “estándar de oro”).

La Homeopatía, para recobrar su posición como innovadora en el cuidado de la salud, puede necesitar en sus experimentaciones futuras la inclusión de métodos de investigación que en adición a la evaluación de los modelos homeopáticos, estudien los métodos de investigación simultáneamente. De esta manera, las nuevas experimentaciones homeopáticas podían contribuir tanto al enriquecimiento de la Materia Médica Homeopática como a un

método evolucionado y pertinente para toda investigación médica.

## Agradecimientos

La investigación de este artículo fue financiada en parte por el Instituto John E. Fetzer y por la fundación Genneshausen.

## REFERENCIAS

1. Kaptchuk TJ, Edwards RA, Eisenberg DM. Complementary medicine: efficacy beyond the placebo effect. En: Ernst E, ed. Complementary medicine: an objective appraisal. Oxford: Butterworth Heinmann; 1996. p. 31-41.
2. Hahnemann S. Organon of Medicine, 6a ed. Nueva Delhi: B Jain; 1921. Traducción: Boericke W.
3. Rankin, G. Professional organisation and the development of medical knowledge: two interpretations of homoeopathy. En: R Cooter, ed. Studies in the History of Alternative Medicine. Nueva York: St Martin's Press; 1988.
4. Campbell A. The Two Faces of Homoeopathy. Londres: Robert Hale; 1984.
5. Clover AM, Campbell AC, Jenkins MD. Report on a proving of Pulsatilla 3x. Br Hom J. 1980; 69: 134-149.
6. 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 Psychosom Res. Dic 1993; 37(8): 851-860. Pubmed PMID: 8301625.
7. Walach H. Proving: the method and its future. Br Homeopath J. 1994; 83: 129-131 (**Nota: en realidad, Walach defiende un acercamiento en dos vertientes: un enfoque de ECA orientado a la profesión médica, y otro enfoque modificado para el interior de la comunidad homeopática**).
8. Belon P. Proving: concepts and methodology. Br Hom J. 1995; 84: 213-217.
9. Riley DS. Contemporary drug provings. J Am Inst. Homeopathy. 1994; 87: 161-165.
10. Sherr J. The Homoeopathic Proving of Chocolate. Northampton: Dynamis School of Advanced Homoeopathic Studies.
11. Vithoulkas G. The Science of Homeopathy. Nueva York: Grove Press; 1980.
12. Sherr J. The Dynamics and Methodology of Homoeopathic Proving. West Malvern, Inglaterra: Dynamis Books; 1994. p. 57.
13. Sankaran R. A protocol for proving. Homoeopathic Links. 1994; 8: 15-17.

14. Cassidy JH. American medicine and statistical thinking, 1800-1860. Cambridge: Harvard University Press; 1984.
15. Coulter HL. Homeopathic Influences in Nineteenth-Century Allopathic Therapeutics. San Luis, Estados Unidos: Formur; 1977.
16. Warner JH. The Therapeutic Perspective: Medical Practice, Knowledge, and Identity in America 1820-1885. Cambridge: Harvard University Press; 1986.
17. Joslin BF. Lecture on cholera. Eclectic Medical J. 1849; 8: 363-368.
18. Cassedy JH. American Medicine and the Statistical Thinking, 1800-1860. Cambridge: Harvard University Press; 1984. p. 129.
19. Kaufman M. Homeopathy in America: the Rise and Fall of a Medical Heresy. Baltimore: The Johns Hopkins Press; 1971 **(Nota: durante un año, comprendido entre el 1 de septiembre de 1883 y el 31 de agosto de 1884, los alópatas trataron 4,692 casos, perdiendo 8.6%. Durante el mismo período, los homeópatas trataron a 1,242 pacientes, con una tasa de mortalidad de 8.2%. Hablando en términos generales, según Kaufman, los resultados estaban bastante divididos; los homeópatas mejoraron con los pacientes quirúrgicos, mientras que los alópatas mejoraron ligeramente con los pacientes médicos).**
20. Carlson ET, Simpson MM. Perkinism vs. mesmerism. J Hist Behav Sci. Ene 1970; 6: 16-24. Pubmed PMID: 11609375.
21. Bulpitt CJ. Randomised controlled clinical trials. La Haya, Países Bajos: Martinus Nijhoff Publishers; 1983.
22. Stigler SM. The History of Statistics. The Measurement of Uncertainty before 1900. Cambridge, Estados Unidos: Harvard University Press; 1986.
23. Gigerenzer G, Swijtink Z, Porter T, Daston L, Beatty J, Krüger L. The Empire of Chance: How Probability Changed Science and Everyday Life. Cambridge, Reino Unido: Cambridge University Press; 1989.
24. Hacking I. Telepathy: origins of randomization in experimental design. Isis. Sep 1988; 79 (3): 427-451.
25. Amberson JB, McMahon BT, Pinner M. A clinical trial of sanocrysin in pulmonary tuberculosis. Am Rev Tuberculosis. 1931; 24: 401-435.
26. Hartmann F. Hahnemann's Union for proving remedies. En: Haehl R, Wheeler ML, editores. Samuel Hahnemann: His Life and Work, vol. 2. Nueva Delhi: B. Jain Publishers; 1992. p. 100 **(Nota: este documento fue fechado en 1850, pero se refiere a acontecimientos de 1814).**
27. Demarque D. The development of proving methods since Hahnemann. Br Hom J. Abr 1987; 76(2): 71-75. doi: 10.1016/S0007-0785(87)80007-8. Tradición del francés al inglés: Fisher P **(Nota: el autor de este artículo no ha podido verificar esta cita).**
28. Potter S, Storke EF. Final report on the Milwaukee test of the thirtieth dilution. Homoeopathic Times. 1880; 7: 280-281. **(Nota: este estudio fue parcialmente comentado en: Br Med J. 16 Oct 1880; 663).**
29. Kent JT. Lectures on Homeopathic Philosophy. Berkeley, Estados Unidos: North Atlantic Books; 1979. p. 185.
30. Evans W, Hoyle C. The comparative value of drugs used in the continuous treatment of angina pectoris. Quart J Med. 1933; 2: 26/311-26/338.
31. Diehl HS, Baker AB, Cowan DW. Cold vaccines: an evaluation on a controlled study. JAMA. 24 Sep 1938; 111(13): 1168-1173. doi: 10.1001/jama.1938.02790390024008.
32. Conferences on therapy. The use of placebos in therapy. N Y J Med. 1946; 46: 1718-1722.
33. Paterson J. Report on mustard gas experiments. J. Am. Inst. Hom. 1944; 37: 47-50.
34. The mustard gas experiments [editorial]. Br Hom J. 1943; 23: 131-142.
35. Ledermann EK. Homoeopathy tested against controls in cases of surgical tuberculosis. Br Hom J. 1954; 44: 83-88.
36. Kirsch I, Weixel LJ. Double-blind versus deceptive administration of a placebo. Behav Neurosci. Abr 1988; 102(2): 319-323. Pubmed PMID: 3365327.
37. Hughes JR, Gulliver SB, Amori G, Mireault GC, Fenwick JF. Effect of Instructions and Nicotine on Smoking Cessation, Withdrawal Symptoms and Self-Administration of Nicotine Gum. Psychopharmacology (Berl). 1989; 99(4): 486-491. Pubmed PMID: 2594915.
38. Kirsch I, Rosadino MJ. Do double-blind studies with informed consent yield externally valid results? An empirical test. Psychopharmacology (Berl). 1993; 110(4): 437-442. Pubmed PMID: 7870914.
39. Bergmann JF, Chassany O, Gandiol J, Deblois P, Kanis JA, Segrestaa JM, Caulin C, Dahan R. A randomised clinical trial of the effect of informed consent on the analgesic activity of placebo and naproxen in cancer pain. Clin Trials Metaanal. Abr 1994; 29(1): 41-47. Pubmed PMID: 10150184.
40. Penick SB, Hinkle LE. The effects of expectation on response to phenmetrazine. Psychosomatic Medicine. 1964; 26: 4/370-4/373.
41. Batterman RC, Grossman AJ. Effectiveness of salicylamide as an analgesic and antirheumatic agent: evaluation of the double blindfold technique for studying analgesic drugs. JAMA. 24 Dic 1955; 159(17):1619-1622. doi: 10.1001/jama.1955.02960340039009.
42. Beecher HK. The powerful placebo. JAMA. 24 Dic 1955; 159(17): 1602-1606. doi: 10.1001/jama.1955.02960340022006.
43. Beecher HK. Appraisal of Drugs Intended to Alter Subjective Responses, Symptoms. Report to the Council on Pharmacy and Chemistry. JAMA. 4 Jun 1955; 158(5): 399-401. doi:10.1001/jama.1955.02960050041009.
44. Batterman RC. Appraisal of new drugs [correspondencia]. JAMA. 27 Ago 1955; 158(17): 1547. doi:10.1001/jama.1955.02960170063021.
45. Beecher HK, Keats AS, Mosteller F, Lasagna L. The effectiveness of oral analgesics (morphine, codeine, acetylsalicylic acid) and the problem of placebo "reactors" and "non-reactors". J Pharmacol Exp Ther. Dic 1953; 109(4): 393-400. Pubmed PMID: 13109703.

46. Sonnenschein RR, Ivy AC. Failure of oral antipyretic drugs to alter normal human pain thresholds. *J Pharmacol Exp Ther.* Nov 1949; 97(3): 308-313. Pubmed PMID: 15392553.
47. Kuhn RA, Bromiley RB. Human pain thresholds determined by the radiant heat technique and the effect upon them of acetylsalicylic acid, morphine sulfate and sodium phenobarbital. *J Pharmacol Exp Ther.* Ene 1951; 101(1): 47-55. Pubmed PMID: 14804292.
48. Doll R. Darwin Lecture. Development of controlled trials in preventive and therapeutic medicine. *J Biosoc Sci.* Jul 1991; 23(3): 365-378. Pubmed PMID: 1885634.
49. Mainland D. The rise of experimental statistics and the problems of a medical statistician. *Yale J Biol Med.* Sep 1954; 27(1): 1-10. Pubmed PMID: 13196396. PMCID: PMC2599594.
50. Marks HM. *Ideas as Reforms: Therapeutic Experiments and Medical Practice, 1900–1980* [tesis]. Cambridge, Estados Unidos: Massachusetts Institute of Technology; 1987.
51. A Medical Research Council Investigation. Streptomycin Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *Br Med J.* 30 Oct 1948; 2(4582): 769-782. PMCID: PMC2091872.
52. Hill AB. Memories of the British Streptomycin Trial in Tuberculosis. The first randomized clinical trial. *Control Clin Trials.* Abr 1990; 11(2): 77-79. Pubmed PMID: 2161313.
53. Hacking I. *Op cit.*
54. Evans W, Hoyle C. *Op cit.*
55. Feinstein AR. Clinical biostatistics. II. Statistics versus science in design of experiments. *Clin Pharmacol Ther.* Mar-Abr 1970; 11(2): 282-292. Pubmed PMID: 4906728.
56. Llewellyn-Thomas HA, McGreal MJ, Thiel EC, Fine S, Erlichman C. Patients' willingness to enter clinical trials: measuring the association with perceived benefit and preference for decision participation. *Soc Sci Med.* 1991; 32(1): 35-42. Pubmed PMID: 2008619.
57. Bodman FH. Provers. *Br Hom J. Abr* 1987; 76(2): 85-91. doi: 10.1016/S0007-0785(87)80010-8.
58. Künzli von Fimmelsberg J. *Kent's Repertorium Generale.* Berg, Alemania: Barthel & Barthel; 1987.
59. Raeside JR. A review of recent provings. *Br Hom J.* 1962; 51: 188-199.
60. Bodman F. The evolution of the Lycopodium drug picture. *Br Hom J.* 1936; 26: 4416-4433.
61. Feinstein AR, Horwitz RI. Double standards, scientific methods, and epidemiologic research. *N Engl J Med.* 23 Dic 1982; 307(26): 1611-1617. doi: 10.1056/NEJM198212233072604. Pubmed PMID: 7144848.
62. Bynum WF. *Science and the Practice of Medicine in the Nineteenth Century.* Cambridge, Reino Unido: Cambridge University Press; 1994.
63. Coulter HL. *Divided Legacy: a History of the Schism in Medical Thought, vol. 2.* Washington DC: Wehawken Book; 1977.
64. Haehl R. *Samuel Hahnemann: His Life and Work.* Nueva Delhi: B. Jain Publishers; 1992. p. 111.
65. Kiene H. Homoeopathic drug provings moving towards the future: the right way and the wrong way. Ponencia no publicada, presentada durante la Convención de la Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos (HPCUS, por sus siglas en inglés); 25 Feb; Filadelfia, EU; 1995.
66. Green DM. Pre-existing conditions, placebo reactions, and "side effects". *Ann Intern Med.* Feb 1964; 60: 255-265. Pubmed PMID: 14117698.
67. Reidenberg MM, Lowenthal DT. Adverse nondrug reactions. *N Engl J Med.* 26 Sep 1968; 279(13): 678-679. doi: 10.1056/NEJM196809262791304. Pubmed PMID: 5670907.