

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

Silvia Waisse*

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

Resumen

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

PALABRAS CLAVE:

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

Abstract

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

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

KEYWORDS:

Homeopathy; High dilutions; In vitro models; Review.

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

Introducción

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

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

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

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

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

Materiales y métodos

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

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

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

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

Resultados

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

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

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

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

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

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

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

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

Discusión

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Conclusiones

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

REFERENCIAS

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

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

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

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