

Artículo de revisión

*Las Grandes Directrices de la Investigación en Homeopatía (parte 1 de 2)

**Bernard Poitevin

PALABRAS CLAVE:

Investigación en Homeopatía, Diluciones homeopáticas, Altas diluciones, Diluciones infinitesimales, Dosis débiles, Investigación biológica experimental, Toxicología, Endocrinología, Farmacología animal, Farmacología vegetal, Inmunología, Inmunomoduladores, Desgranulación de basófilos humanos, Sistemas enzimáticos.

*Publicación original: *Les grandes directions de la recherche en homéopathie*. Edition Techniques. Encyclopédie des Médecines Naturelles; París, Francia. H.B. 2, 1993. 17p. Traducido al español por Laura Oliva Molina López y Vicente Rosas Landa, con la autorización del autor. Publicado en el Boletín Mexicano de Homeopatía, vol. 31, número 1. Enero-junio de 1998.

**Profesor de Homeopatía en la Universidad de Marsella, Francia. Presidente de la Asociación Francesa para la Investigación en Homeopatía desde 1994. Editor de *El Diario de la Homeopatía* a partir de 2010. Exdirector de investigación en los Laboratorios Homeopáticos de Francia y Laboratorios Boiron.

Resumen

La Homeopatía se fundó sobre un método que es, al mismo tiempo, experimental y empírico. La Homeopatía es parcialmente experimental debido a que su semiología nació con la experimentación sobre el hombre sano, efectuada según el método hahnemanniano; asimismo, es parcialmente empírica porque se basa en el trabajo de observación de los médicos homeópatas y en la adquisición de la experiencia práctica, la cual ha sido transmitida a alumnos deseosos de utilizar este método terapéutico.

La investigación en Homeopatía se ha desarrollado progresivamente, tratando de integrar las aportaciones de estos dos métodos: experimental y empírico. De hecho, los esfuerzos realizados por situar a la Homeopatía dentro de una metodología rigurosa se remontan al inicio mismo de esta disciplina, inscrita desde su origen por Hahnemann dentro de la línea científica y médica original.

Abstract

Homeopathy is in part experimental because the semiology was born with the experimentation on the healthy man, which was performed according to Hahnemann's method; it is also partly empirical because much work is based on the observation of homeopaths and the acquisition of practical experience, which has been transmitted to students eager to use this therapeutic method.

KEYWORDS:

Homeopathy research, Homeopathic dilutions, High dilutions, Infinitesimal dilutions, Small doses, Experimental biological research, Toxicology, endocrinology, Animal pharmacology, Vegetable pharmacology, Immunology, Immunomodulators, Human basophils degranulation, Enzymatic systems.

Research in Homeopathy has been gradually developed, trying to integrate the contributions of these two methods: experimental and empirical. In fact, efforts have been made to place homeopathy within a rigorous methodology dating back to the beginning of the discipline itself, from its origin registered by Hahnemann within the original scientific and medical field.

Cuando el fundador de la Homeopatía escribió en *El Organon*: “el conjunto de síntomas debe ser para el médico la principal, si no es que la única cosa que debe reconocer en cada caso para suprimirla con su arte, para curar la enfermedad y transformarla en salud”, al referirse a la investigación del medicamento de acción semejante durante sus experimentaciones sobre el hombre sano, fundó un método terapéutico real, pero cuyo enfoque global, a pesar de la toma minuciosa de los síntomas del caso, difiere del método experimental, riguroso, pero demasiado focalizado de Claude Bernard.

Y cuando recomendó el uso de las altas diluciones, basó la explicación de su acción en un “dinamismo” impregnado en su totalidad del vitalismo de su época, pero introdujo en la farmacología una paradoja fisicoquímica, que no ha cesado de suscitar polémica y trabajo experimental real. La experiencia práctica de Hahnemann y de sus sucesores ha confirmado el interés del uso de las diluciones “infinitesimales”.

Además de describir los modos reaccionales y los tipos sensibles, los médicos homeópatas han introducido una complejidad suplementaria en la utilización de la relación terapéutica de la similitud. Esto en particular dentro del contexto de las enfermedades crónicas, no dirigiéndose únicamente al síndrome presentado por el enfermo, sino también a su “terreno”, lo que hace la evaluación de la práctica homeopática aún más compleja.

Los grandes ejes de esta investigación corresponden a las interrogantes propuestas por una evaluación científica sobre las diferentes facetas que tiene la Homeopatía, que van desde la práctica clínica de los médicos homeópatas hasta la realidad terapéutica de las altas diluciones.

Podemos reagrupar de manera esquemática los trabajos efectuados en cuatro ejes:

1. Investigación biológica experimental: destinada a poner en evidencia la actividad de las altas diluciones. Los trabajos antiguos son muy numerosos,

pero han sido publicados en su mayoría en revistas homeopáticas, de ahí su relativo desconocimiento por parte de la comunidad científica y médica. A partir de los años 80 estos trabajos han sido publicados en revistas científicas clásicas, integrando así a la Homeopatía en el debate científico.

2. Investigación clínica: destinada a demostrar la actividad de los medicamentos homeopáticos sobre los sujetos enfermos. La dificultad de integrar la semiología de lo individual en el protocolo de los ensayos clínicos controlados ha sido un obstáculo real para el desarrollo de estos trabajos. Sin embargo, desde 1980 se han desarrollado métodos apropiados y se han logrado publicaciones en revistas científicas de prestigio.

3. Investigación fisicoquímica: las hipótesis relativas al mecanismo de acción de las altas diluciones han sido hasta hoy más numerosas que los trabajos científicos de calidad, los cuales resultan muy difíciles de realizar dada la naturaleza de las mismas diluciones infinitesimales. Los estudios espectroscópicos efectuados recientemente de manera rigurosa dejan entrever un desarrollo rápido del estudio físico de las altas diluciones.

4. Investigación para integrar la dimensión “holística” de la Homeopatía: actualmente este eje es mucho más conceptual que experimental y no debe ignorarse de ninguna manera, ya que se refiere a la dimensión humanista de la Homeopatía, cuya evaluación por los métodos epidemiológicos o los nacidos de las ciencias humanas será necesaria en el futuro.

Revisaremos sucesivamente estos cuatro ejes de investigación, ilustrándolos en la experimentación representativa de su principio, en el rigor de su protocolo y por el interés de sus resultados. Se tratará, salvo excepciones, de experimentos recientes publicados en revistas científicas de prestigio, por lo tanto sometidas a la crítica de la comunidad médica y científica, lo que resulta indispensable para un

diálogo constructivo en relación con la Homeopatía. Los lectores deseosos de tener un conocimiento más completo del conjunto de estos trabajos, en particular los más antiguos, podrán buscar en determinadas revistas^{1,2} o en las obras de síntesis^{3,4}.

1. Investigación biológica experimental

En Francia, la investigación experimental de laboratorio ha tenido su más grande desarrollo a partir de los años 60, a raíz de los trabajos de físicos que demostraron en ese momento la imposibilidad de poner en evidencia la presencia de moléculas de la sustancia de base en las diluciones que rebasan el umbral de la presencia molecular teórica correspondiente al número de Avogadro; este umbral está en función de la concentración molecular de la sustancia de base, y corresponde a las diluciones entre la 9CH y la 11CH para las sustancias minerales, y entre la 5CH y la 7CH para algunas sustancias minerales y las vegetales.

La actividad observada por los médicos en diluciones más altas no se podía explicar por la presencia molecular directa de la sustancia de base, datos que no podían interpretarse en favor de la inactividad de estas altas diluciones. Por esta razón, con el propósito de demostrar la actividad biológica de estas diluciones, se efectuaron numerosos trabajos experimentales. En 1984 Wurmser, quien fue la farmacéutica responsable de los Laboratorios Homeopáticos de Francia, y más adelante miembro de la Academia Francesa de Farmacia, nos recordaba el objetivo de estos trabajos: “¿cuál era nuestra tarea en ese momento? Tratar de encontrar los medios para que la Homeopatía pudiera defenderse científicamente, fuera de toda apreciación de su valor terapéutico. Ante la hostilidad y el escepticismo de los medios oficiales era necesario traer pruebas experimentales, ante todo de la realidad de las dosis infinitesimales y de su actividad farmacológica. Posteriormente, tratar de justificar experimentalmente el principio de similitud o más bien el principio de analogía, lo cual es más exacto, e investigar de ser posible el modo de acción de las diluciones, y a partir de eso, la sucesión de las investigaciones en el tiempo”⁵.

De 1955 a 1990 fueron desarrollados numerosos modelos experimentales en farmacología animal, vegetal o celular y sobre sistemas enzimáticos o aislados. Estos trabajos tuvieron como objetivo responder a tres preguntas:

- ¿Son las diluciones “infinitesimales” activas, en particular aquellas que se encuentran más allá del umbral de la presencia molecular teórica?
- ¿Constituye el principio de similitud una hipótesis de trabajo fructífera en biología y en farmacología?
- ¿La actividad biológica de estas altas diluciones responde a reglas específicas?

El método de estudio biológico de los medicamentos de uso homeopático había sido definido previamente, en particular las condiciones de “sensibilización” del material biológico señaladas por el antropólogo Martiny: “la Homeopatía experimental no puede ser el estudio de pruebas farmacodinámicas de una sustancia tóxica en dosis infinitesimales. Debe ser la investigación de la reacción específica de una célula ante la acción mínima de una sustancia sobre un organismo preparado por analogía o reconocido por ser infinitamente sensible en relación a esa sustancia”⁶.

En numerosos modelos, los productos estudiados fueron escogidos no solamente en función de su tropismo biológico y toxicológico, sino también en función del “fenómeno de similitud”, tomándolo como hipótesis de trabajo y algunas veces en función de la información emanada del empirismo clínico de los médicos homeópatas.

Como resultado de estos métodos de estudio de los medicamentos homeopáticos sobre modelos biológicos han sido realizados numerosos trabajos experimentales, cuyo objetivo ha sido el estudio de las altas diluciones, sin tomar en cuenta las condiciones de acción de dichos medicamentos. Describiremos, por lo tanto, estos estudios recientemente efectuados sobre las “altas diluciones” o las “muy débiles concentraciones” (la terminología es variable, según los autores y según las diluciones o concentraciones estudiadas), ya que estas se sitúan, por cierto, en la reciente frontera de la Homeopatía y la experimentación biológica clásica.

Antes que nada, examinemos los principales trabajos realizados en farmacología animal y vegetal, así como los efectuados sobre sistemas enzimáticos y celulares con medicamentos homeopáticos.

1.1. Farmacología animal

Reagruparemos los trabajos efectuados sobre el animal entero y sobre los órganos aislados. Dos temas corresponden a lo esencial de las publicaciones:

- La toxicología.
- La inmunología y el estudio de las reacciones inflamatorias y alérgicas.

Igualmente, se efectuaron otros estudios experimentales relativos a cancerología, endocrinología y psicofarmacología.

1.1.1. Toxicología

Según el principio utilizado para su elaboración, se pueden distinguir dos series de experimentaciones:

1. Aquellas que se han desarrollado con el propósito de poner en evidencia la actividad biológica de las diluciones "infinitesimales". El método común al conjunto de estas experimentaciones, históricamente muy importantes, ha sido el siguiente: la administración al animal de una sustancia tóxica y el estudio del efecto de las diluciones infinitesimales de esta misma sustancia, administrada, ya sea antes de la intoxicación, efecto "preventivo", o después de la intoxicación, efecto "curativo". Los trabajos realizados sobre la movilización de metales en el organismo son los más representativos de esta serie de experiencias.

2. Las que han tenido como objetivo estudiar el efecto de las diluciones experimentales de una sustancia sobre el material biológico intoxicado por una sustancia de actividad análoga. En esta segunda serie de experimentos, el principio de similitud es tomado en cuenta en un nivel de integración totalmente diferente al de la realidad clínica.

1.1.1.1. Efecto de las diluciones de un tóxico sobre la movilización o los efectos del mismo tóxico

1.1.1.1.1. Modificación de la cinética de eliminación de un tóxico.

Los primeros trabajos fueron hechos sobre el estudio del efecto de las diluciones de arsénico y se realizaron bajo la dirección de Wurmser⁷, quien retomó este modelo con otros tóxicos. El conjunto de estos trabajos ha sido publicado nuevamente⁸.

Este modelo fue rápidamente retomado, en particular por J. Boiron y equipos universitarios, y con algunas variaciones se reportaron datos concernientes al tóxico estudiado, al animal escogido para la experimentación, o del parámetro seleccionado para evaluar la intoxicación⁹.

El conjunto de resultados obtenidos estuvo a favor de la movilización efectiva del tóxico bajo el efecto de ese mismo tóxico, pero la ausencia de grupos testigos efectivos y los insuficientes estudios estadísticos no han permitido hacer una conclusión formal.

Dos series de trabajos recientes permiten una evaluación más rigurosa.

El efecto de las altas diluciones de arsénico sobre la movilización de este tóxico¹⁰. El conjunto de estas experimentaciones efectuadas con un lote de 700 ratas ha permitido demostrar una diferencia de actividad estadísticamente significativa entre el medicamento y el solvente:

- a) En las diluciones que van de la 5CH a la 15CH, sobre la disminución de la concentración sanguínea de arsénico, con un pico de actividad en la dilución 7CH.
- b) En las diluciones que van de la 7CH a la 15CH, sobre el aumento de la eliminación del arsénico a nivel urinario, con un pico de actividad en la dilución 7CH.

Una actividad equivalente se obtuvo en casi todos los casos con las diluciones decimales correspondientes a las diluciones centesimales (por ejemplo con la dilución 14DH, que corresponde a la dilución 7CH en términos de desconcentración molecular). Las diluciones calentadas a 120°C durante 30 minutos conservaron una actividad diferente al solvente, pero su eficacia sobre el aumento de la eliminación del arsénico es inferior al de las diluciones no calentadas. Notamos, por otra parte, que las diluciones no preparadas en una atmósfera azoada no tuvieron un efecto diferente al solvente.

- c) La ausencia de un efecto significativo en las altas diluciones de plomo (200CH) sobre la eliminación de ese mismo tóxico¹¹.

1.1.1.1.2. Modificación de las consecuencias de una intoxicación

Sobre este modelo se han efectuado muchas experimentaciones, en particular sobre la toxicidad renal del mercurio o la hepatotoxicidad del tetracloruro de carbono, pero solamente dos han sido publicadas hasta el momento en revistas arbitradas.

- a) La acción de Cuprum 4CH sobre la motricidad intestinal: en ratones tratados con neostigmina, parasimpaticomimético indirecto que tiene una acción facilitadora de tránsito intestinal, la administración previa (24 y 5 horas antes de la inyección de neostigmina) de Cuprum 4CH se opone a esta aceleración del tránsito¹². Según los autores los resultados son idénticos a los obtenidos en conejos.

b) El efecto de las altas diluciones de aconitina y veratrina sobre el corazón aislado de anguila: fue a iniciativa de M. Aubin que J. Pennec estudió la actividad de la aconitina sobre el corazón aislado de anguila¹³.

La aconitina, alcaloide de *Aconitum napellus*, es un tóxico potente del corazón, sobre el cuál induce taquicardia con fibrilación auricular y paro cardiaco. Su acción se ejerce sobre el canal sódico rápido, donde provoca un importante flujo pasivo de iones, sodio y una disminución del valor del potencial de acción máxima. Aubin quiso estudiar la acción de las diluciones crecientes de aconitina sobre el corazón en reposo o intoxicado anteriormente, ya sea por la aconitina o por la veratrina.

Los parámetros estudiados por Pennec fueron:

- La frecuencia cardiaca.
- La presión medida en la salida del bulbo aórtico.
- La medición de los potenciales de acción de membrana.

El conjunto de experimentaciones efectuadas puso en evidencia¹⁴:

- Sobre el corazón en reposo: una inversión del efecto según las dosis (taquicardia seguida de bradicardia), de 10^{-5} mol a 10^{-7} mol, y ausencia de efecto directo con diluciones más altas.
- Sobre el corazón intoxicado: ausencia de efecto de las diluciones situadas alrededor de 10^{-10} mol, seguido de un efecto regulador (disminución significativa de la intensidad de los signos de intoxicación) de diluciones más altas: 9 a 15CH.

En estas experiencias se observa un agujero de actividad farmacológica alrededor de la 10^{-10} mol, tanto sobre el corazón intoxicado como sobre el corazón en reposo, lo que contrasta con el efecto "regulador" de las diluciones más altas de aconitina. Un efecto del mismo tipo se observó con la dilución 9CH de veratrina sobre un corazón intoxicado con aconitina, sustancia de acción similar. Se trata de un ejemplo de observación del fenómeno de similitud a escala biológica, fenómeno que se ilustra de manera aún más clara con los resultados de los siguientes experimentos.

Experimentaciones realizadas en función del principio de similitud. Las primeras experimentaciones biológicas realizadas en función del fenómeno de similitud en biología fueron efectuadas por Lalouette, en inmunología¹⁵. Pero fue en toxicología donde se realizó una experimentación fundada a la vez sobre una similitud anatomopatológica y sobre el

fruto de la experiencia clínica de los homeópatas. Se trata de los trabajos relativos a la actividad *Phosphorus* sobre la hepatitis tóxica provocada con tetracloruro de carbono. Estos trabajos fueron realizados por Bildet en Burdeos a iniciativa de D. Demarque, con la participación de Aubin. El principio de esta experimentación se basa en dos argumentos:

1. Por una parte, la frecuente utilización del *Phosphorus* en el tratamiento homeopático de las hepatitis virales o tóxicas.
2. La semejanza histológica y biológica existente entre las lesiones hepáticas ocasionadas por las intoxicaciones con fósforo y tetracloruro de carbono.

El efecto preventivo y curativo del *Phosphorus* 7 y 15CH fue estudiado sobre criterios biológicos (niveles de transaminasas y de lactodeshidrogenasa) y anatomopatológicos (estudios hechos en ciego con microscopía, óptica y electrónica).

Se observó una disminución de la transaminasemia en los lotes tratados con *Phosphorus* 7CH, pero la ausencia de tratamiento estadístico de los resultados no permite concluir claramente a favor de la actividad biológica de *Phosphorus*¹⁶. El efecto hepatoprotector del *Phosphorus* 15CH, puesto en evidencia bajo los cortes histológicos, es mucho más convincente si se toma en cuenta que la lectura se realizó en ciego¹⁷.

Estos experimentos muestran el interés real de una semejanza anatomopatológica, aun cuando el resultado obtenido en el animal no se pueda extrapolar directamente a una clínica humana. También se pone en evidencia la necesidad de escoger los productos estudiados en experimentación biológica, no solamente en función de los criterios clínicos, sino también en función de los criterios anatomopatológicos y biológicos, que se confirman con estudios realizados en inmunología.

1.1.2. Inmunoalergología e inflamación

Los primeros trabajos fueron realizados por Lalouette en 1975, quien observó que el edema inducido por toxina estafilocócica en la pata de la rata disminuyó como respuesta a la acción del Hepar sulfur 4 y 5CH¹⁸. Se han efectuado trabajos más recientes sobre:

- El eritema ocasionado por rayos ultravioleta en el cobayo.
- El efecto de las altas diluciones de sílicea sobre el metabolismo de macrófagos peritoneales en el ratón.
- El efecto del bioterápico de *Trypanosoma cruzi* so-

bre las consecuencias de la acción que este parásito ejerce en el ratón.

- El efecto de las bajas concentraciones de inmunomoduladores en el ratón.

Acción de Apis mellifica sobre la eritema a los rayos ultravioleta en el cobayo albino. Después de haber experimentado en el hombre la acción de Apis mellifica 7CH sobre las reacciones cutáneas a alérgenos¹⁹, Aubin inició la experimentación de este mismo producto sobre el eritema provocada con rayos ultravioleta en cobayo albino.

Luego de un primer ensayo²⁰, las diluciones que contenían el producto y aquellas que contenían el control fueron administradas por vía intraperitoneal, tanto como tratamiento preventivo (antes de la exposición de la zona abdominal de la piel del animal a los rayos ultravioleta) como en tratamiento curativo (después de la irradiación).

Los porcentajes de inhibición calculados con relación al testigo variaron según el protocolo experimental (horario de administración antes de la irradiación, horario de evaluación de la intensidad del eritema después de la irradiación) entre 37 y 55%. Posteriormente, el producto fue administrado por vía oroperilíngual²¹, y los porcentajes de inhibición variaron según las condiciones experimentales entre 43 y 81%.

Este último porcentaje (observado cuando los productos fueron administrados 15, 30, 45 y 120 minutos después de la irradiación y la lectura efectuada a las 24 horas), alcanzó el 88.9% cuando se administró simultáneamente Calendula 4CH²². Curiosamente el efecto de Apis mellifica 7CH no fue modificado por la administración simultánea de jarabe de menta²³. Estos resultados no fueron sometidos a un estudio estadístico, pero la reproductibilidad de las lecturas hechas en ciego nos condujo a retomar estos trabajos con el equipo de Bildet. En condiciones experimentales muy parecidas encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el solvente y Apis mellifica 7 y 9CH, y Apium virus (diluciones de veneno de abeja, diferente por lo tanto de Apis mellifica, que se prepara a partir de la abeja completa, lo que incluye las glándulas de veneno ricas en mediadores). En cambio, las diluciones 5 y 15CH de Apis mellifica y 15CH Apium virus no provocaron variaciones significativas en relación al solvente²⁴.

Este trabajo realizado en el animal pone en evidencia de manera reproducible un efecto biológico de Apis mellifica, efecto totalmente coherente con el uso clínico que dan los médicos homeópatas a este medicamento.

Efecto de las altas diluciones de silicea sobre el metabolismo de los macrófagos peritoneales del ratón. Dirigimos este trabajo de 1982 a 1986, en la unidad de inmunofarmacología de la alergia e inflamación del Instituto Nacional de Salud e Investigación Médica (INSERM, por sus siglas en francés), ubicado en Francia, con la participación de Aubin y el apoyo técnico de Descours, y posteriormente de Davenas.

Desarrollamos el presente trabajo porque ilustra muy bien el método de investigación biológica aplicado a la Homeopatía, y porque éste se continúa con un estudio físico de las altas diluciones. El principio de este experimento se basa en tres factores fundamentales para la investigación biológica de los medicamentos homeopáticos²⁵.

- a) La experiencia clínica de los médicos homeópatas: en la práctica diaria, la acción de Silicea en las infecciones de repetición y las supuraciones crónicas es una de las comprobaciones más frecuentes en clínica.
- b) El tropismo biológico de la sustancia a testar, la Silicea, para la célula estudiada: el macrófago. Esta célula tiene dentro de sus funciones la fagocitosis de los elementos extraños y la presentación de antígenos a los linfocitos, lo que la sitúa en el límite de las inmunidades específica y no específica. Constituye por lo tanto un blanco celular privilegiado para el estudio de sustancias utilizadas en la clínica en las inflamaciones crónicas y en las infecciones de repetición. Ahora bien, el sílice en dosis ponderables es un conocido tóxico para el macrófago y se utiliza para destruir selectivamente esta estirpe celular.
- c) El fenómeno de similitud que encontraría aquí una prolongación biológica del efecto de la Silicea sobre el macrófago: el sílice provoca *in vitro* en el macrófago, la producción de diferentes mediadores, entre los cuales destaca el PAF-acéter, mediador de la alergia y de la inflamación.

La hipótesis emitida a partir de estos tres factores planteaba la posibilidad de que fuese posible evaluar la modulación de la actividad metabólica de los macrófagos peritoneales del ratón a través de la producción de PAF-acéter y el efecto de las altas diluciones de Silicea sobre dicha producción.

Durante los estudios preliminares, las altas diluciones de Silicea inyectadas por vía intraperitoneal aumentaron considerablemente la producción

de PAF-acéter (+7 a +150%, según los experimentos). Para las tres series siguientes efectuadas durante tres años consecutivos, los productos fueron administrados por vía bucal durante 25 días en el agua para beber. Los macrófagos del ratón fueron enseguida aislados y estimulados *in vitro* con Zymosan, extracto de la pared de la levaduras, midiéndose entonces la producción del PAF-acéter.

En una primera serie de experiencias con Silicea 5CH aumentó la producción de este mediador, en relación con los ratones no tratados, de 30% (estimulación con fuertes dosis de Zymosan) a 44% (estimulación con dosis débiles de Zymosan). Para Silicea 9CH el aumento fue del 38 al 65% por estimulación con dosis fuertes y débiles de Zymosan, respectivamente.

En una segunda serie, Silicea 9CH incrementó la producción de PAF-acéter de 33 a 55% en relación al suero fisiológico 9CH; mientras que Gelsemium 9CH no ejerció ninguna variación significativa en relación al control.

En una tercera serie se confirmó el efecto de Silicea 9CH sobre el metabolismo de los macrófagos peritoneales del ratón, observándose variaciones estadísticamente significativas que iban del 28 al 61% en relación a los controles: suero fisiológico 9CH y lactosa 9CH²⁶.

Los controles realizados durante este experimento aportaron información precisa sobre el medicamento de uso homeopático:

- Por una parte la especificidad de acción, Gelsemium, sustancia que no tiene tropismo por el macrófago, no muestra sobre éste ningún efecto cuando se utiliza en la misma dilución de Silicea: 9CH.
- Por otra parte, sobre las condiciones de preparación que intervienen en el mecanismo de acción de las altas diluciones: ni los productos utilizados para la desconcentración (suero fisiológico, lactosa), ni el proceso de dinamización aislado, ni la Silícea arrancada de la pared de vidrio (cantidad idéntica de sílice en los controles), fueron suficientes para explicar la acción de Silicea 9CH. Su efecto biológico específico se debe a la importante presencia en cantidad de sílice en la cepa de base, la información biológica fue por lo tanto conservada durante la desconcentración en los soportes naturales que son la lactosa para la trituración y el suero fisiológico para la dilución. Notemos, por otra parte, que la presencia de grandes cantidades de silicatos en el agua para beber fue

solamente un argumento más de carácter paradójico del mecanismo de acción de la altas diluciones. Es cierto que quedan moléculas en Silicea 9CH, aproximadamente 800 moléculas por ratón y por día pero, ¿cómo atribuir la acción específica de Silicea 9CH a esas cuantas moléculas que navegan en medio de un océano de sílice? (agua para beber), idéntica para todos los lotes de ratones, tratados y testigos. La sola hipótesis posible, aunque ella sea paradójica —lo cual es después de todo una característica interesante para una hipótesis científica— es que el proceso de dilución-dinamización permite el surgimiento de una información específica de la Silícea presente en la sustancia base, esto a través de un mecanismo de acción biofísico actualmente desconocido. Añadimos al conjunto de estas informaciones una observación que confirma la necesidad de trabajar sobre el material biológicamente sensibilizado: en ausencia de la estimulación *in vitro*, no hubo ningún efecto de las diluciones de Silícea.

Este estudio largo y minucioso aporta informaciones indirectas interesantes sobre el mecanismo de acción de las altas diluciones, e ilustra la coherencia existente entre los efectos biológicos experimentales de Silícea y las observaciones empíricas (pero no menos reales) relativas a su acción en las supuraciones. Pero naturalmente este experimento biológico no sustituye la experimentación clínica.

Efecto de las altas diluciones del bioterápico de *Trypanosoma cruzi*. Este experimento es triplemente original. Por una parte fue realizado en Brasil, donde la Homeopatía está desarrollándose intensamente; este trabajo ilustra el esfuerzo que se está efectuando en el campo de la investigación en ese país.

Por otra parte, el trabajo concierne a una patología grave, la trypanosomiasis americana o enfermedad de Chagas, la cual es una de las principales causas de insuficiencia cardíaca en América del Sur. Por último, el trabajo muestra la utilización de bioterápicos “vivos”, por lo tanto no sometidos a procesos de esterilización definidos en la farmacopea.

Esta originalidad no reemplaza la aplicación de la fantasía brasileña, por cierto muy real, sino que reposa sobre la ausencia de la desnaturalización de los componentes inmunológicos del bioterápico por la esterilización. La inocuidad del producto fue asegurada en la clínica por el uso de altas diluciones. Se trata en cierta forma de un tipo de experimento “fuera de la ley”, cuyos resultados fueron sorprendentes²⁷.

Un primer bioterápico preparado a partir de sangre de ratón infectado, en dilución 10DH, fue administrado por vía intraperitoneal durante los diez días precedentes a la inoculación del parásito. Esto trajo una disminución de parasitemia y una supresión de la mortalidad, la cual fue del 100% en el grupo testigo.

Un segundo bioterápico preparado a partir de cultivos de *Trypanosoma cruzi*, en diluciones 30DH, en un medio aséptico, fue envasado posteriormente en ampollitas estériles. Su utilización a título "preventivo" (10 a 20 días antes de la inoculación) dio una reducción importante de la parasitemia y de la tasa de mortalidad en relación al lote control. La administración del bioterápico después de la inoculación no presentó ninguna variación en relación con los controles respectivos.

Naturalmente que se trata de resultados preliminares, retomados por la Universidad de Uberlandia en unión con la Asociación Francesa para la Investigación en Homeopatía. La originalidad de estos trabajos y el esfuerzo de investigación experimental hecho por los homeópatas brasileños para luchar con una plaga que ataca no solamente el noreste del país, sino también a las regiones pobres del estado brasileño de Minas Gerais y a otros países de América Latina, hacen de esta trabajo un eje particularmente representativo de la investigación homeopática en el mundo.

Efecto de dosis débiles de inmunomoduladores. El efecto inmunomodulador del factor tímico sérico de extracto de timo en muy débiles concentraciones²⁸, y de interferón²⁹, fue puesto en evidencia en el laboratorio de inmunología de Montpellier (c.f. fascículo H.B.4). El interés biológico de estos trabajos, que se parecen a los que se realizan con dosis muy débiles, es evidente. Por otra parte, uno se preguntaría sobre la extrapolación efectuada en favor de la utilización clínica de la cepa *thymulina*. La defensa de los autores de estos trabajos en favor del uso clínico en dosis débiles de inmunomoduladores, necesita una base de argumentos de investigación clínica.

Otras experimentaciones de farmacología animal. Entre los numerosos experimentos realizados en farmacología animal^{30, 31} mencionaremos los realizados en endocrinología. En Francia no se ha realizado ningún trabajo experimental riguroso desde el estudio de la actividad biológica de las altas diluciones de *Folliculinum*³².

Fue en la India donde la actividad de las altas diluciones de Pulsatilla fue objeto de una comunicación a la Sociedad de Endocrinología en 1977³³: las

diluciones 30CH y 200CH tienen un efecto de tipo progestativo sobre los ovarios, el útero, la tiroides y el desarrollo de los folículos y del cuerpo lúteo. Estos trabajos rigurosos son testimonio del esfuerzo científico hecho por la Homeopatía en la India, país donde esta terapéutica es utilizada por millones de personas. Esta realidad, al igual que la Homeopatía en América Latina, obliga a considerar la evaluación científica de la Homeopatía como un tema de salud pública internacional.

1.2. Farmacología vegetal

Gracias a la iniciativa de J. Boiron y de Nétien se realizaron numerosos trabajos sobre el estudio de las altas diluciones en farmacología vegetal. Sólo presentaremos los más recientes y los más notables, distinguiendo los que se hicieron sobre plantas normales de los realizados sobre plantas enfermas e intoxicadas.

Trabajos sobre plantas normales. Kolisco efectuó durante 30 años trabajos muy completos sobre la germinación del crecimiento del trigo y diversas especies vegetales. El conjunto de estos trabajos resumidos por Nétien³⁴ muestra la existencia de fenómenos rítmicos y curvas de aspecto sinusoidal, pero no es posible establecer ningún estudio estadístico de los resultados.

El mismo tipo de protocolo fue utilizado recientemente para estudiar el efecto de las diluciones de nitrato de plata sobre el crecimiento de los granos de trigo: la dilución 8DH resultó ligeramente inhibidora; la 18DH fue activadora. La curva dosis-respuesta fue también, en este caso, de tipo sinusoidal³⁵. La calidad del protocolo y el rigor del estudio estadístico hacen de éste un estudio de referencia.

Trabajos sobre plantas enfermas. Señalaremos un estudio curioso realizado en la India³⁶, relativo al efecto de las altas y a veces muy altas diluciones de medicamentos homeopáticos sobre el moho de la fruta y la germinación de esporas en el champiñón. El pequeño número de muestras y la ausencia de un análisis estadístico hacen de este trabajo un estudio preliminar.

Trabajos sobre plantas intoxicadas. Entre los numerosos trabajos dirigidos por J. Boiron está el que se relaciona con el efecto de la dilución 15CH de sulfato de cobre sobre la actividad amilásica de los granos de trigo³⁷ intoxicados con CuSO_4 . Este mismo sulfato de cobre en dilución 14DH ejerce un efecto estadísticamente significativo sobre el crecimiento de los granos de mostaza intoxicados o no³⁸. El estudio de los fenómenos rítmicos que modulan en el tiempo

la acción de las diluciones de sulfato de cobre sobre el crecimiento de las plantas intoxicadas por el mismo tóxico, resulta un modelo a seguir para realizar trabajos más profundos³⁹.

1.3. Células aisladas y sistemas enzimáticos

Los experimentos sobre células aisladas son más recientes que los de farmacología animal o vegetal. Esto, debido en parte a que siempre se ha considerado que la terapéutica homeopática tiene un efecto “global”, y por lo tanto parecería contradictorio buscar un efecto de los medicamentos de uso homeopático sobre un blanco tan preciso.

Pero este punto de vista nos parece restrictivo por dos razones: por una parte, porque la célula, por la multiplicidad de sus organelos, de sus vías metabólicas y de sus interacciones, constituye un sistema “global” en su propio nivel de integración; en segundo lugar, porque es necesario buscar los blancos celulares de la acción de los medicamentos homeopáticos, acción muy específica si consideramos el ejemplo mencionado de *Silicea* sobre el metabolismo de los macrófagos en los experimentos realizados *ex vivo*.

Durante el trabajo efectuado en la unidad 200 del INSERM nosotros favorecimos este eje de investigación, principalmente en el dominio de la inmunología⁴⁰. Este sector de la investigación tiene como punto común con el método homeopático el tomar en consideración las diferencias de reactividad individual, así como la noción del terreno. Por otra parte, numerosos productos homeopáticos son utilizados en la clínica como tratamiento de las crisis de fondo de las manifestaciones alérgicas o inflamatorias, por lo que resulta obligado investigar su acción sobre blancos celulares, escogidos en función de los tropismos biológicos de los principales componentes del medicamento probado.

Para ilustrar este eje de investigación, elegimos experimentos realizados sobre tres tipos celulares: linfocitos, neutrófilos y basófilos.

Efecto de *Phytolacca* sobre la transformación linfoblástica. Uno de los signos patogénicos mayores de *Phytolacca* es la presencia de adenopatías. Por otra parte, la fitolaca contiene una sustancia mitógena, el *pokeweed*, activo sobre linfocitos B y T e inductor de la transformación linfocitaria.

Picard y Aubin se preguntaron lo siguiente: “un producto que provoca la transformación linfoblástica, ¿es capaz en altas diluciones de inhibir el

mismo fenómeno inducido por otro mitógeno?”. Para responder experimentalmente a esta pregunta se realizaron dos estudios en linfocitos de conejo⁴¹ y linfocitos humanos⁴². En este segundo estudio efectuado en ciego, la dilución 7CH tuvo un efecto inhibitor en relación al solvente; la dilución 15CH no tuvo ningún efecto. El número tan reducido de muestras (5 en total) y la ausencia de estudios estadísticos no permiten concluir claramente en favor del efecto inhibitor de *Phytolacca* 7CH. Además, la extrapolación a la realidad terapéutica de estos resultados no es posible.

Efecto de *Belladonna* y *Ferrum phosphoricum* sobre el metabolismo de los neutrófilos humanos. Durante un fenómeno inflamatorio agudo, los neutrófilos son activados y producen sustancias biológicas entre las que se encuentran los radicales libres de oxígeno. En la unidad 200 del INSERM estudiamos el efecto de tres medicamentos homeopáticos utilizados frecuentemente en los fenómenos inflamatorios: *Apis mellifica*, *Belladonna* y *Ferrum phosphoricum* en diluciones 5 y 9CH.

El primero no dio efectos diferentes al solvente, pero *Belladonna* y *Ferrum phosphoricum* presentaron un efecto inhibitor estadísticamente significativo en las diluciones estudiadas⁴³. Sin embargo, estos resultados no fueron obtenidos sino hasta después de activar a los neutrófilos con bajas concentraciones del agente estimulante *Zymosan*; esto, utilizando un método muy sensible a la quimioluminiscencia.

Por otro lado, la diferencia de reactividad individual fue muy grande en función de las diluciones probadas. Será necesario retomar este trabajo, tomando en cuenta las características de las sangres estudiadas y naturalmente a los donadores correspondientes. Tales trabajos necesitarán una colaboración estrecha entre clínicos homeópatas y estructuras de investigación, condiciones que aún no se han podido reunir.

Efecto de medicamentos de uso homeopático sobre la desgranulación de basófilos humanos. Tomando en cuenta las numerosas publicaciones efectuadas sobre este tema, es necesario dar algunas precisiones relativas al método escogido y a la historia de los trabajos efectuados.

En lo concerniente al método, las pruebas de desgranulación de basófilos humanos *in vitro* no explora únicamente la presencia de anti-IgE específico en la sangre circulante, sino también la fijación de estos anticuerpos sobre las células reactivas: los basófilos, así como la capacidad de estas células para reaccionar a la activación específica.

El conteo celular efectuado en microscopio óptico reposa sobre la capacidad de los mediadores contenidos en los gránulos para sufrir el fenómeno de metacromasia (cambio de coloración), en presencia de colorantes específicos, como el azul de toluidina. Este fenómeno está ligado a las variaciones de carga eléctrica de la superficie de los gránulos, y se produce al inicio de la activación de los basófilos.

Esta prueba es, por lo tanto, impropriadamente llamada “prueba de desgranulación” ya que no mide la liberación de los mediadores por los gránulos, lo que se da en el caso de la prueba de la liberación de la histamina. Los resultados publicados con las altas diluciones conciernen únicamente a la modificación del fenómeno de metacromasia, ya que no existe hasta hoy ninguna publicación acerca de la liberación de histamina con altas diluciones.

En lo que corresponde al desarrollo de estos estudios, la utilización de esta prueba para estudiar el efecto de las altas diluciones vino de dos fuentes diferentes. Por una parte, en 1981 Belon, en cooperación con los Laboratorios de Inmunología (Sainte-Laudy) quiso estudiar el efecto de las diluciones de los mediadores de la alergia (histamina, PAF-acéter) y de alérgenos específicos.

Por otra parte, en cooperación con Aubin y Benveniste, nosotros estudiamos el efecto de medicamentos de uso homeopático Apis mellifica y Poumon histamine sobre los macrófagos activados por los alérgenos. La elección de los medicamentos se basó, por una parte, en su frecuente utilización clínica en los síndromes alérgicos. Por otra parte, sobre la capacidad de algunos de sus componentes (fosfolipasa A-2, mellitina para Apis mellifica) para activar a los basófilos. El objeto de este estudio fue, por lo tanto, saber si en altas diluciones Apis mellifica era capaz de modular la activación de los basófilos desencadenada por una sustancia de acción similar, alérgeno o anticuerpo.

La regulación de una actividad biológica iniciada por un agente de acción similar se inscribe en la “lógica” de la Homeopatía. Estos trabajos difieren, por lo tanto, de aquellos que fueron el origen de la polémica de “la memoria del agua”⁴⁴. Realizados a iniciativa de J. Benveniste y de los biólogos de su unidad, estos últimos estudiaron la activación directa de las altas diluciones de anti-IgE, sin estimulación simultánea por otros agonistas. Este estudio de la acción directa de las altas diluciones será revisado más adelante.

El conjunto de los trabajos relativos a la acción de las diluciones de Apis mellifica y de histami-

na, realizados de 1981 a 1991, puso en evidencia de manera estadísticamente significativa y reproducible los siguientes efectos:

- El efecto inhibitorio de las altas diluciones de histamina sobre la activación de los basófilos; efecto de la dilución 7CH sobre los basófilos activados por alérgenos variados^{45, 46}; efecto de diluciones más altas (16CH y 18CH) sobre los basófilos activados por *Dermatophagoides pteronyssinus*⁴⁷ o por anti-IgE⁴⁸. De lo anterior se realizó un modelo matemático⁴⁹.
- El efecto modulador de Apis mellifica sobre la activación de los basófilos: efecto inhibitorio de las diluciones 9 y 15CH, y efecto activador de la dilución 5CH después de la activación de los basófilos por pólenes o ácaros⁵⁰; alternancias de zonas de inhibición y de inactivación por el efecto de las diluciones sucesivas de la 5CH a la 20CH de Apis mellifica y de Pulmón histamina sobre los basófilos activados por un anti-IgE⁵¹, dando curvas dosis-respuesta de aspecto “pseudo-sinusoidal”. Una inhibición cercana al 100% para Apis mellifica 10CH y Pulmón histamina 18CH fue obtenida durante una activación con dosis débiles de anti-IgE. Recientemente hicimos una solicitud en razón del examen pericial estadístico, efectuado a propósito del caso de “la memoria del agua”, para que fuera controlado nuevamente el efecto de las altas diluciones de Apis mellifica. De seis diluciones estudiadas, de la 15CH a la 20CH, cuatro (15CH, 16CH, 17CH y 20CH) dieron una inhibición significativamente diferente al solvente 20CH^{52, 53}.

Por lo tanto, parece difícil —a menos que se ponga en duda la capacidad de los réferis que aceptaron los artículos que fueron sometidos a la prueba, o la capacidad de los expertos en estadística de la unidad 292 del INSERM que organizaron el control del experimento—, no percatarse de la reproductibilidad de los resultados.

Y a aquellos que impugnan el interés de estos estudios biológicos con medicamentos homeopáticos, cuyo origen empírico es evidente (Apis mellifica nace de la medicina tradicional de los indios de América del Norte), cabría preguntarles: ¿por qué es científicamente más noble trabajar con plantas extraídas de la farmacopea china, que con medicamentos de prescripción común reembolsados por la caja de Seguridad Social (esto en Francia), y por lo tanto, considerados desde hace muchos años como agentes activos de la salud pública? Nos parece que todos estos fenómenos poseen el mismo interés científico y médico.

Efecto de medicamentos de uso homeopático sobre sistemas enzimáticos. Estos trabajos tienen un gran interés, ya que tocan la acción potencial de los medicamentos homeopáticos en el nivel de integración subcelular, hecho que no puede intervenir en el mecanismo de acción de los medicamentos. En realidad, los resultados obtenidos han causado controversia.

Los trabajos más antiguos y completos son los de Boyd, quien de 1942 a 1954 estudió los efectos de las altas diluciones de cloruro de mercurio sobre la actividad enzimática de la amilasa. Boyd obtuvo efectos significativos, incluidos los realizados con soluciones elevadas.

Así, durante el último estudio que realizó, en el cual trabajó durante tres años, las diluciones superiores a la 30CH se revelaron activas, la alternancia en zonas estimuladoras e inhibitoras dan una curva dosis-respuesta de aspecto pseudo-sinusoidal⁵⁴. En la conclusión de este artículo, Boyd comenta sobre las muy altas diluciones lo siguiente:

“Puesto que las diluciones ya no contienen ninguna traza del cloruro mercúrico y que los testigos no estaban contaminados por el mismo, y ya que los efectos obtenidos fueron altamente significativos para los estadísticos competentes, se puede concluir que hay un factor activo derivado del cloruro mercúrico, el cual acelera la hidrólisis del almidón por la diesterasa. Este factor que estimula la hidrólisis se transfiere de una dilución a otra, así, hasta las altas diluciones. La naturaleza de este factor es desconocido”. La reproductibilidad de este trabajo, extremadamente riguroso y minucioso necesitaría un financiamiento muy importante según algunos autores⁵⁵, lo que tal vez explica por qué no ha sido retomado.

Posteriormente se han realizado diferentes estudios, como los que iban dirigidos a demostrar el efecto de las diluciones del fósforo sobre la actividad de la piruvato-quinasa⁵⁶, pero la ausencia de los estudios estadísticos no permite concluir sobre el efecto experimental real de las variaciones observadas.

Recientemente se efectuaron estudios rigurosos sobre el efecto de las diluciones de un inhibidor de varios sistemas enzimáticos. En las condiciones experimentales requeridas para el estudio —investigación para la concentración necesaria del inhibidor para reducir la actividad enzimática un 50% y estudiar posteriormente la acción de las diluciones, de la 4CH a la 30CH del mismo inhibidor— no observándose ninguna variación. Esta ausencia de resultados signi-

ficativos fue debida a que la inhibición enzimática era demasiado importante (50%) para ser modificada, ¿o será necesario concluir una ausencia de efectos de las altas diluciones sobre los sistemas subcelulares?

La existencia de resultados divergentes obliga a realizar nuevos estudios sobre este eje de investigación, que puede aportar información precisa sobre las condiciones de acción de los medicamentos homeopáticos.

1.4. ¿Dosis débiles o altas diluciones?

El conjunto de trabajos presentados anteriormente estuvo enfocado a los medicamentos de uso homeopático y/o trabajos que integraban elementos como la sensibilización del material biológico o el tomar en consideración el fenómeno de semejanza. Recientemente, diferentes biólogos han estudiado la acción de ciertas concentraciones, más débiles que aquellas que utilizaban habitualmente, a fin de observar sus efectos.

Según las dosis estudiadas y el criterio de los diferentes autores, la importancia se enfatizó sobre la débil concentración o el grado de dilución. El trabajo que tuvo más eco en este campo fue relativo a las altas diluciones de anti-IgE sobre la activación de los basófilos humanos *in vitro*. Numerosos trabajos se realizaron y se presentaron en congresos como el de las “dosis ultra-pequeñas” (1990), o en las reuniones del Grupo Internacional de Investigación sobre lo Infinitesimal (GIRI, por sus siglas en francés). Expondremos aquí un breve extracto de los trabajos realizados en inmunología, toxicología, endocrinología y farmacología.

Trabajos en inmunología. La publicación de los resultados relativos a la activación de los basófilos humanos *in vitro* por altas diluciones de anti-IgE⁵⁷ dio lugar a una gran controversia. La polémica se vio encaminada, más hacia el mecanismo de acción de las altas diluciones (que para nada era el tema del artículo), que a los resultados biológicos observados.

Además, la polémica se vio amplificada por los medios de comunicación, los cuales difícilmente podían apreciar el rigor científico o la ausencia de rigor concerniente al trabajo. Resulta de mayor utilidad mencionar los resultados del trabajo hecho por el grupo interdisciplinario, compuesto por biólogos, médicos homeópatas y expertos en estadísticas, creado a solicitud del director del INSERM.

Durante este estudio el efecto activador de las diluciones 10⁻²¹ a la 10⁻³⁰ de anti-IgE fue comparado con las mismas diluciones de IgG⁵⁸. De 18 experi-

mentos realizados como válidos por los estadísticos, las altas diluciones de anti-IgE dieron una activación estadísticamente significativa en siete casos y las diluciones de anti-IgG en un solo caso.

El fenómeno de activación específica por la anti-IgE es por lo tanto real, pero se necesita un investigador habituado a la lectura de la “desgranulación” de basófilos ya que, además, el fenómeno sólo se presentó en algunas sangres testadas (39%).

Sería necesario contar con la información precisa acerca de las sangres que dieron una activación positiva, con el fin de comprender las condiciones en las que se produce este efecto activador directo de las altas diluciones de anti-IgE, efecto que aparece como paradójico ya que se trata de la activación directa de uno de los mecanismos de la reacción alérgica a través de las altas diluciones.

Este efecto paradójico no fue encontrado por todos los equipos de experimentación: en un estudio reciente, utilizando el mismo método que el del equipo de la unidad 200 del INSERM, las diluciones (10^{-26} a la 10^{-35} mol) de anti-IgE no modificaron las propiedades tintóreas de los basófilos⁵⁹. El estudio de las concentraciones subtóxicas de “factor de necrosis tumoral” (TNF) puso en evidencia un efecto sinérgico de sus concentraciones con las diluciones subtóxicas de toxina diftérica⁶⁰, de adriamicina y de cisplatino⁶¹.

Este efecto sinérgico, obtenido con las diluciones equivalentes a la 7CH, se traduce en un efecto lítico sobre líneas tumorales, mientras que las concentraciones subtóxicas de cada producto por separado no tienen efecto.

Trabajos en toxicología. Recientemente se efectuaron dos estudios, uno en cancerología experimental y otro dirigido al estudio de un marcador de la toxicidad renal.

La génesis de cánceres hepáticos en la rata se realiza bajo la acción de agentes inductores como el 2-acetilaminofluorano (2-AAF), y de moduladores positivos como el fenobarbital (PB). En ratas sometidas a la acción de estos dos agentes en dosis habituales se observó que las diluciones 9CH de PB disminuyeron de manera estadísticamente significativa, en relación con el solvente 9CH, el porcentaje de ratas que presentaron tumores hepáticos y la incidencia acumulativa de lesiones histológicas malignas⁶².

Las diluciones 9CH de 2-AAF ejercen un efecto significativo sobre el segundo parámetro. La

dilución 9CH de PB retarda, por lo tanto, la aparición de tumores malignos en las ratas tratadas por el 2-AAF y el PB, sin ejercer ningún efecto curativo ni impedir la aparición de tumores malignos. Estos resultados son interesantes, pero desprovistos de un significado terapéutico, como lo señalaron justamente los autores.

El segundo estudio fue dirigido hacia el efecto del cadmio sobre la toxicidad renal⁶³. Las diluciones fuertes de este tóxico (1mg/kg) reducen la tasa de excreción de calicreína después de 24 semanas de exposición y esta reducción se acentúa aún más 20 semanas después de suspender la exposición. Dosis más débiles (0.25mg/kg) no tienen efecto después de la exposición durante 24 semanas, pero tienen un efecto reductor sobre la excreción renal de calicreína 20 semanas después de la suspensión del tóxico. La aparición de una actividad de tipo citotóxica a largo plazo para las concentraciones (relativamente) débiles de cadmio, puede incitar a explorar el efecto de otros tóxicos sobre otros modelos.

Trabajos en endocrinología. Se realizaron interesantes trabajos preliminares sobre la modificación de la metamorfosis de anfibios bajo el efecto de tiroxina 30DH⁶⁴.

Trabajos en farmacología. Se efectuó una serie muy completa de estudios sobre el efecto de dosis muy débiles de ácido acetilsalicílico (2×10^{-7} mg) sobre la hemeostasia. En estas dosis la aspirina produce un acortamiento del tiempo de sangrado, pero no modifica la agregación plaquetaria ni tiene efecto en las plaquetas aisladas^{65, 66}. La acción de estas dosis débiles de aspirina podría ser debida a la modificación de la actividad parietal en los vasos, con liberación de una sustancia proagregante⁶⁷⁻⁶⁹.

Las consecuencias clínicas de la actividad de estas dosis débiles de aspirina serán precisadas con seguridad en el futuro. Tomando en cuenta la inversión de acción observada sobre el tiempo de sangrado, no debe ser confundida su acción con el efecto anticoagulante de las dosis ponderables de aspirina (40mg/día).

Algunas reflexiones sobre el método

Puede parecer arbitrario diferenciar los trabajos relativos al estudio biológico de los medicamentos de uso homeopático, de aquellos consagrados al estudio de las dosis débiles o altas diluciones de mediadores biológicos o de medicamentos clásicos. Pero, de hecho, existe una gran diferencia de principio y de método entre estos dos tipos de experimentos.

El método de estudio de los medicamentos de uso homeopático es en este momento claro⁷⁰; el método se sitúa en la perspectiva trazada por Martiny. Las condiciones de “sensibilización” del material biológico son determinantes para la observación de variaciones biológicas significativas sobre la acción de las altas diluciones de los medicamentos de uso homeopático. La elección del modelo y de los productos probados está en función de uno o más de los tres parámetros ya descritos en los ejemplos anteriormente citados: datos nacidos del empirismo clínico, conocimiento del efecto tóxico y biológico de los componentes del medicamento, y, si es posible, tomar en consideración el “principio de semejanza” como una hipótesis de trabajo en biología.

Es verdad que la definición del principio de semejanza se refiere normalmente a una fenomenología clínica. Nosotros propusimos junto con Aubin que se hiciera una extensión de este principio a la biología, a título de hipótesis de trabajo: “ciertas sustancias capaces de provocar una o varias modificaciones en el material biológico dado (animal entero, órgano aislado, células en cultivo, sistema enzimático) serían capaces en muy altas diluciones de regular modificaciones de la misma naturaleza, ya sea que estas modificaciones hayan sido provocadas por dicha sustancia o por una sustancia análoga”⁷¹. Esta hipótesis de trabajo se reveló fecunda en diversos experimentos, en toxicología o en inmunología⁷²⁻⁷⁴. Sin embargo esto no pudo servir de justificación para la aplicación del fenómeno de semejanza con estas características, en la clínica humana.

¿Este fenómeno de semejanza es una condición indispensable para poner en evidencia la eficacia biológica de las altas diluciones o de los medicamentos? La respuesta dada por los biólogos es precisa: “pese a que esta hipótesis se revela fecunda para el estudio de altas diluciones de histamina, que además son, ciertamente, un medicamento de uso homeopático, tampoco intervienen en numerosos trabajos relativos al efecto de las dosis débiles. En cambio, las condiciones de sensibilización del material biológico probado parecen ser un punto crítico para la acción de esas dosis débiles”. Este aspecto es particularmente cierto para el TNF, en el cual los efectos líticos de las dosis infratóxicas sólo se manifiesta con la presencia de concentraciones infratóxicas de un agente citotóxico. Así como en la clínica, en la que la presencia de elementos semiológicos que indican una sensibilidad preferencial a un producto probado es una condición indispensable para una prescripción eficaz, el grado de reactividad y de sensibilidad celulares parece ser el punto crítico de la acción biológica de las altas diluciones.

Ya sea que se trate de una apertura de la Homeopatía al método experimental o de la apertura de la farmacología al estudio de las diluciones límites, el método de estudio es idéntico: el estudio estadístico riguroso de los resultados y el análisis fino de los parámetros que modulan la acción de las altas diluciones son igualmente necesarios para la demostración experimental del efecto biológico de esas altas diluciones y la elaboración de trabajos experimentales y de hipótesis sobre su mecanismo de acción.

REFERENCIAS

1. Scofield AM. Homeopathy and its potential role in agriculture. A critical review. *Biol Agriculture Horticulture*. 1984; 2: 1-50.
2. Wurmser L. La recherche en homéopathie, quelques éléments de l'histoire de la recherche en homéopathie. *Homéo Fr*. 1984; 72: 19-36.
3. Aulas JJ, Bardelay G, Royer JF, Gauthier JY. L'homeopathie, approche historique et critique et évaluation scientifique de ses fondements empiriques et de son efficacité. Editions médicales Roland Bettex: París; 1985.
4. Poitevin B. Recherche biologique et pharmacologique. En: *Le devenir de l'homéopathie, éléments de théorie et de recherche*. Editions Boiron: Sainte-Foy-lès-Lyon; 1987. p. 123-188.
5. Wurmser L. La recherche. *Op cit*.
6. Martiny M. Histoire de l'homéopathie. En: *Histoire de la médecine, de la pharmacie, de l'art dentaire et de l'art vétérinaire*, vol. 6. Tchou-Laffont: París; 1979. p. 303-306.
7. Lapp C, Wurmser L, Ney J. Mobilisation de l'arsenic fixé chez le cobaye sous l'influence des doses infinitésimales d'arseniate. *Thérapie*. 1958; 13: 46-55.
8. Wurmser L. Influence des doses infinitésimales sur la cinétique des éliminations. *Homéo Fr*. 1984; 72: 165-173.
9. Poitevin B. Recherche biologique. *Op cit*.
10. Cazin JC, Cazin M, Gaborit JL, Chaoui A, Boiron J, Belon P, Cherruault Y, Papapanayotou C. A study of the effect of decimal and centesimal dilutions of arsenic on the retention and mobilization of arsenic in the rat. *Hum Toxicol*. Jul 1987; 6(4): 315-320. Pubmed PMID: 3623577.
11. Fisher P, House I, Belon P, Turner P. The influence of the homeopathic remedy *Plumbum metallicum* on the excretions kinetics of lead in the rats. *Hum Toxicol*. 1987; 6: 321-324.
12. Santini R, Tessier M, Belon P. Effects of low-doses traitement with cuprum 4 on neostigmine digestive action in female mice. *Drugs Dev Res*. 1991; 24: 231-233.
13. Pennec JP, Aubin M. Effects of aconitine and veratrine on the isolated perfused hearts of the common (Angilla anguilla). *Comp Biochem Physiol*. 1984; 776: 367-369.

14. Aubin M. Eléments de pharmacologie homéopathique, étude de l'aconitine. *Homéo Fr.* 1984; 72: 231-235.
15. Poitevin B. Recherche biologique et pharmacologique.
16. Blidet J. Etude de l'action de différentes dilutions de phosphore blanc (phosphorus) sur l'hépatite toxique du rat (Thèse pharmacie). Bordeaux II. 1975.
17. Bildet J, Bonnini F, Aubin M, Demarque D, Quilichini R. Etude au microscope électronique de l'action de dilutions de phosphorus (15CH) sur l'hépatite toxique du rat. *Ann Homéopath Fr.* 1977; 19: 209-219. *Ann Homéopath Fr* (numéro especial: Recherche expérimentale) 1984; 72: 211-217.
18. Poitevin B. Recherche biologique. *Op cit.*
19. *Ibid.*
20. Bastide P, Aubin M, Baronnet S. Etude pharmacologique d'une préparation d'Apis mel (7CH) vis à vis de l'érythème aux rayons UV chez le cobaye albinos. *Ann Homéopath Fr.* 1975; 3: 289-294. *Ann Homéopath Fr* (numéro especial: Recherche expérimentale) 1984; 72: 183- 187.
21. Aubin M, Baronnet S, Bastide P. Etude pharmacologique d'une préparation d'Apis mel (7CH) administrée par voie oroperlinguale vis à vis de l'érythème aux rayons W chez le cobaye albinos. *Ann Homéopath Fr.* 1976; 102. *Ann Homéopath Fr* (numéro especial: Recherche expérimentale); 72 :189-191.
22. Aubin M, Baronnet S, Bastide P. Etude pharmacologique d'une association d'Apis 7CH et de Calendula 4CH vis-a-vis de l'érythème aux rayons UV, chez le cobaye albinos. *Ann Homéopath Fr.* 1978; 4: 287-292.
23. *Ibid.*
24. Bildet J, Guyot M, Bonnini F, Grignon MF, Poitevin B, Quilichini R. Mise en évidence des effets des dilutions d'Apis mellifica et d'Apium virus vis-a-vis de l'érythème provoqué par un rayonnement UV chez le cobaye. *Ann Homéopath Fr.* 1989; 47: 24-32.
25. Poitevin B. Recherche biologique. *Op cit.*
26. Davenas E, Poitevin B, Benveniste J. Effect of mouse peritoneal macrophages of orally administered very high dilutions of silica. *Eur J Pharmacol.* 31 Mar 1987; 135(3): 313-319. Pubmed PMID: 3034632.
27. Nasi TT, Ribeiro D, Lopes AR. Emploi de biothérapies dans le traitement de souris infectées par *Trypanosoma cruzi*. Résultats préliminaires. *Ann Homéopath Fr.* 1982; 24: 53-62.
28. Doucet-Jaboeuf M, Guillemain J, Piechaczyk M, Karouby Y, Bastide M. Evaluation de la dose limite d'activité du factor thymique sérique. *CR Acad Sci.* 1982; 295 (série III): 283-286.
29. Bastide M, Doucet-Jaboeuf M, Daurat V. Activity and chronopharmacology of very low doses of physiological immunomodulators. *Immunol Today.* 1985; 8: 234.
30. Poitevin B. Recherche biologique. *Op cit.*
31. Scofield AM. *Op cit.*
32. Poitevin B. Recherche biologique. *Op cit.*
33. Prasad S, Chandrasekhar K. Effect of pulsatilla 30 and 200 potencies (an homeopathic drug) on the ovaries, the uteri and the thyroid of female albinos rats. *Pore Indian Acad Sei.* 1977; 85B: 100-106.
34. Netien G, Girardet E. Expérimentation des hautes dilutions dans le domaine végétal. *Ann Homéopath Fr.* 1963; 5: 729-737.
35. Pelikan W, Unger G. The activity of potentized substances. Experiments on plant growth and statistical evaluation. *Br Homeo J.* 1971; 60: 233-266.
36. Khanna KK, Chandra S. Control of leaf blight of wheat caused by *Alternaria alternata* with homeopathic drugs. *Indian Phytopathol.* 1977; 30: 320-322.
37. Boiron J, Abecassis J, Reynaud J. Etude de l'action d'une 15CH de sulfate de cuivre sur la germination de grains de blé subintoxiqués par cette substance. *Ann Homéopath Fr.* 1978; 4: 293-302.
38. Auquier JP, Moens P, Martin PL. Recherche de l'action des dilutions homeopathiques sur les végétaux, II: Action du $\text{CuSO}_4 \cdot 14\text{H}_2\text{O}$ sur la moutarde blanche (*Sinapis alba* L) intoxiquée par $\text{CuSO}_4 \cdot 0,1$ y 0,2%. *J Pharm Belg.* 1982; 37: 117-134.
39. Graviou E. Dosage de l'action d'une 15CH de CuSO_4 , comparaison des résultats dans le temps. *Ann Homéopath Fr.* 1981; 3: 5-23.
40. Poitevin B. Etude expérimentale de l'action de produits homéopathiques: application à la pharmacologie de l'allergie et de l'inflammation. Prix de la fondation Denis G (Fundación francesa). 1986.
41. Poitevin B. Recherche biologique. *Op cit.*
42. Bildet J, Dupont H, Aubin M, Baronnet S, Berjon JJ, Gomez H, Manlihot JL. Action in vitro de dilutions infinitésimales de *Phytolacca Americana* sur la transformation lymphoblastique à la phytohemagglutinine. *Ann Homéopath Fr.* 1981; 23: 102-111. *Ann Homéopath Fr.* (numéro especial: Recherche expérimentale) 1984; 72: 225-230.
43. Poitevin B, Aubin M, Royer JF. Effect de *Belladonna* et *Ferrum phosphoricum* sur la chemiluminescence des polynucléaires neutrophiles humains. Congrès des jeunes chercheurs (Lille). 1984; 1081. *Ann Homéopath Fr.* (numéro especial: Recherche expérimentale). 1984; 72: 257-262.
44. Davenas E, Beauvais F, Amara J, Oberbaum M, Robinzon B, Miadonna A, Tedeschi A, Pomeranz B, Fortner P, Belon P, Sainte-Laudy J, Poitevin B, Benveniste J. Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE. *Nature.* 30 Jun 1988; 333(6176): 816-818. doi:10.1038/333816a0. Pubmed PMID: 2455231.
45. Boiron J, Belon P, Sainte-Laudy J. Effets de dilutions hahnemanniennes d'*Histaminum* 7CH et *Apis mel* 7CH sur la dégranulation des basophiles de patients allergiques. En: 35th Congress Liga Medicorum Homeopathica Internationalis. Papers and Summaries Brighton; 1982, p. 275-279. Aspects de la recherche en Homéopathie. Boiron: Lyon; 1983. p. 61-66.
46. Sainte-Laudy J, Cherrault Y, Papapanayotou C. Analyse mathématique et modélisation du test de dégranulation (TDBH). *Bio-Sciences.* 1987; 5: 210-214.

47. Sainte-Laudy J, Sambucy JL, Belon P. Biological activity of ultra low doses, I: Effect of ultra low doses of histamine on human basophil degranulation triggered by D, pteronyssinus extrac. En: Doutremepuich C, editor. Ultra low doses. Taylor and Francis: Londres; 1991. p. 127-136.
48. Sainte-Laudy J, Belon P. Biological activity of ultra low doses, II: Effect of ultra low doses of histamine on human basophil degranulation triggered by anti-IgE. En: Doutremepuich C, editor. Ultra low doses. Taylor and Francis: Londres; 1991. p. 139-143.
49. Sainte-Laudy J, Cherrault Y, Papapanayotou C. *Op cit.*
50. Poitevin. Etude expérimentale de l'action de produits homéopathiques: application à la pharmacologie de l'allergie et de l'inflammation. 1986.
51. Poitevin B, Davenas E, Benveniste J. In vitro immunological degranulation of human basophils is modulated by lung histamine and Apis mellifica. Br J Clin Pharmacol. Abr 1988; 25(4): 439-444. Pubmed PMID: 3382588. PMCID: PMC1387805.
52. Benveniste J, Davenas E, Ducot B, Cornillet B, Poitevin B, Spira A. L'agitation de solutions hautement diluées n'induit pas d'activité biologique spécifique. CR Acad Sel. 1991; 312 (série II): 461- 466.
53. Poitevin B. Apis mellifica inhibe la dégranulation des basophiles humaines. Homeop Fr. 1991; 79, 3: 24-27.
54. Boyd WE. Biochemical and biological evidence of the activity of high potencies. Br Homeo J. 1954; 44: 6-44.
55. Kollerstromm J. Basis scientific research into the "low-dose" effect. Br Homoeo L. 1982; 71: 41-47.
56. Kraus JL, Aubin M, Baronnet S, Manlhiot JL, Yanouanc JJ. Action de différentes hauteurs de dilution de phosphore blanc. Phosphorus, sur la cinétique d'une réaction enzymatique in vitro impliquant le transfert d'un groupement phosphate. Ann Homéopath Fr. 1981; 23: 91-101.
57. Davenas E, Beauvais F, Amara J, Oberbaum M, Robinzon B, Miadonnai A, Tedeschi A, Pomeranz B, Fortner P, Belon P, Sainte-Laudy J, Poitevin B, Benveniste J. *Op cit.*
58. Benveniste J, Davenas E, Ducot B, Cornillet B, Poitevin B, Spira A. *Op cit.*
59. Ovelgönne JH, Bol AWJM, Hop WCJ, Van Wijk R. Mechanical agitation of very dilute antiserum has no effect on basophil staining properties. Experientia. 1992; 48: 504-508.
60. Morimoto H, Safrit JT, Bonavida B. Synergistic effect of tumor necrosis factor-alpha and diphtheria toxin-mediated cytotoxicity in sensitive and resistant human ovarian tumor cell lines. J immunol. 1991; 147: 2609-2616.
61. Tsuchitani T, Zigelboim J, Berek J, Bonavida B. Potentiation of cytotoxicity against human ovarian cell-lines with combinations of subtoxic concentrations of tumor necrosis factor and adriamycin or cisplatinium. J Cell Pharmacol. 1991; 2: 1-11.
62. De Gerlache J, Lans M. Modulation of experimental rat liver carcinogenesis by ultra low doses of the carcinogens. En: Doutremepuich C, editor. Ultra low doses. Taylor and Francis: Londres; 1991. p. 17-26.
63. Girolami JP, Bascands JL, Pécher C, Cabos G, Moatti JP, Mercier JF, Haguenoer JM, Manuel Y. Renal kallikrein excretion as a distal nephrotoxicity marker during cadmium exposure in rats. Toxicology. Abr 1989; 55(1-2): 117-129. PMID: 2652377.
64. Endler PC, Pongratz W, Van Wijk R, Kastberger G, Haidvogel M. Effects of highly diluted succussed thyroxine on metamorphosis of highland frogs. Br J Res Homeo. 1991; 1: 151-160.
65. Doutremepuich C, De Seze O, Anne MC, Hariveau E, Quilichini R. Platelet aggregation on whole blood after administration of ultra low dosage acetylsalicylic acid in healthy volunteers. Thromb Res. 1987; 47: 373-377.
66. Doutremepuich C, Pailley D, De Seze O, Paccalin J, Quilichini R. Template bleeding time after ingestion of ultra low dosages of acetylsalicylic acid in healthy subjects. Preliminary study. Thromb Res. 1987; 48: 501-504.
67. Doutremepuich C, De Seze O, Le Roy D, Lalanne MC, Anne MC. Aspirin at very ultra low dosages in healthy volunteers: effects on bleeding time, platelet aggregation and coagulation. Haemostasis. 1990; 20: 99-105.
68. Lalanne MC, Doutremepuich C, De Seze O, Belon P. What is the effect of acetylsalicylic acid at ultra low doses on the interaction platelets/vessel wall? Thromb Res. 1990; 60: 231-236.
69. Lalanne MC, De Seze O, Doutremepuich C, Belon P. Could proteolytic enzyme modulate the interaction platelets/vessels wall in presence of asa at ultra low doses? Thromb Res. 1991; 63: 419-426.
70. Poitevin B. Recherche biologique. *Op cit.*
71. *Ibid.*
72. Cazin JC, Cazin M, Gaborit JL, Chaoui A, Boiron J, Belon P, Cherrault Y, Papapanayotou C. *Op cit.*
73. Bildet J, Guyot M, Bonnini F, Grignon MF, Poitevin B, Quilichini R. *Op cit.*
74. Poitevin B, Davenas E, Benveniste J. *Op cit.*