

*¿Cómo Podemos Obtener Información Más Confiable de los Estudios de las Patogenesias? Una Crítica a las Experimentaciones Puras

**Flavio Dantas

Resumen

Ciertamente, un medicamento debe ser administrado en un cuerpo sano sin ninguna sustancia extraña; cuando el olor y el sabor hayan sido examinados debe tomarse una pequeña dosis y llevar un registro de cada uno de los cambios que se pudieran presentar, tanto en el pulso, la temperatura, la respiración y las secreciones. Una vez analizados los síntomas encontrados en una persona se puede entonces proceder a probarse en el cuerpo de una persona enferma.

PALABRAS CLAVE:

Experimentación pura, Patogenesia, Estudio patogenésico homeopático, Materia médica, Repertorio homeopático, Experimentos controlados, Estudios clínicos, Medicamento homeopático.

Abstract

Indeed, a medicine must first of all be essayed in a healthy body, without any foreign admixture; when the odour and taste have been examined, a small dose must be taken, and attention must be paid to every change that occurs, to the pulse, the temperature, respiration and excretions. Then, having examined the symptoms encountered in the healthy person, one may proceed to trials in the body of a sick person.

KEYWORDS:

Pure experimentation, Pathogenesis, Homeopathic pathogenetic study, Materia medica, Homeopathic repertory, Controlled experiments, Clinical trials, Homeopathic medicine.

*Artículo publicado originalmente en el *British Homeopathic Journal*, Oct 1996; 85(4): 230-236. Reproducido por el *Boletín Mexicano de Homeopatía*, Jul-Dic 1997; 30(2): 61-68, con el permiso correspondiente del editor. Traducción al español: Óscar Michel Barbosa.

**Doctor en Medicina por la Universidad Federal de Sao Paulo, Brasil, y especialista en Homeopatía. Research Fellow (dos años) en el Royal London Homeopathic Hospital. Director de la Facultad de Medicina de la Universidad Federal de Uberlandia, Minas Gerais, Brasil. Profesor de Ética Médica y Bioética, y coordinador del curso de Posgrado en Derecho Médico y Hospitalario de la Escuela Paulista de Derecho (Brasil).

Recibido: septiembre, 2014. Aceptado: octubre, 2014

Introducción

Cada prescripción homeopática, para ser considerada como tal, debe basarse en la comparación entre los síntomas presentados por el paciente con los síntomas que la medicina prescrita ha producido en voluntarios sanos. Un aspecto crucial en estas decisiones clínicas está vinculado a la confiabilidad de los síntomas presentados en los libros de repertorios homeopáticos y las materias médicas.

Aparte de los reportes de casos sobre envenenamientos y sobredosis en la literatura médica, estudios experimentales con voluntarios sanos (“experimentación pura”) fueron la fuente original de material para la materia médica homeopática de Hahnemann, escrita hace casi 200 años. Desde su *Fragmenta de viribus medicamentorum positivis* (1805) a la última edición de la *Die Chronischen Krankheiten*, en 1839, Hahnemann publicó las patogenesias de 101 drogas.

Recientemente ha habido un interés creciente en los estudios experimentales en voluntarios sanos en todo el mundo. El grupo de experimentaciones puras en drogas, del Comité Europeo para la Homeopatía, está formulando unos estándares mínimos para los protocolos homeopáticos de experimentación con drogas. La Asociación Médica Homeopática Brasileña (la Homeopatía es reconocida en Brasil como especialidad médica) está realizando varias “experimentaciones puras”, con los médicos estudiantes de posgrado en Homeopatía. En los Estados Unidos, varias “experimentaciones puras” se han realizado en los últimos cinco años^{1, 2}, y un taller sobre “metodología de las experimentaciones” ha sido costeadado por el Consejo de Farmacia de la Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos, en 1995. Varios estudios de patogenesias experimentales han sido conducidos en la India, bajo la coordinación del *Central Council of Research in Homeopathy*^{3, 4}.

Estudios homeopáticos en voluntarios no-pacientes se realizan actualmente con las directrices dictadas por Hahnemann, así como algunos procedimientos y diseños experimentales. Este artículo intenta hacer extensivo el debate sobre la confiabilidad y calidad de los datos obtenidos en los trabajos de medicamentos homeopáticos en voluntarios no-pacientes (“experimentaciones puras”), desde una perspectiva teórica y metodológica. Es también una invitación a hacer estudios experimentales rigurosos

con medicamentos homeopáticos y contribuir así a la confiabilidad y validación del cuerpo de conocimientos homeopáticos para ser aplicados en la investigación y en la práctica clínica.

“Experimentación pura”, un término arcaico

Hahnemann usó la palabra *Prüfung* para los estudios con Homeopatía en voluntarios sanos⁵. El término generalmente es traducido al inglés moderno como “test”. Las traducciones de la palabra alemana *Prüfung* al inglés como “proving”^{*} se basan en un antiguo uso del término “prove” (en inglés), mismo que debería cambiarse para mejorar la comunicación con otros profesionistas de las ciencias de la salud, quienes no están familiarizados con la vieja terminología homeopática. De acuerdo con la novena edición de *The concise Oxford dictionary* (COD), la palabra “to prove” tiene un “significado arcaico[...] no usado por mucho tiempo a pesar de que estaba destinado para circunstancias específicas[...] de ciertas categorías de pruebas de calidad”. Actualmente, “to prove” significa demostrar la verdad con evidencias o argumentos (COD). El término “proving” no viene citado en el COD en forma separada.

Nosotros proponemos el uso del término “estudio patogenésico homeopático” (EPH) para traducir el *Prüfung* original de Hahnemann, verbigracia: un estudio experimental con medicinas homeopáticas en voluntarios no-pacientes. “Patogenésico” significa causante de enfermedad o anormalidad y es sinónimo de “morbífico”, “morbígeno”, “nosogénico” y “nosopoyético” (*Stedman’s Medical Dictionary*, 26a ed.) otro significado “relativo a patogénesis” (*Dorland’s Medical Dictionary*) en donde “patogénesis” es definido como el desarrollo de condiciones mórbidas. “Patogenésico” da, por lo tanto, una mejor definición del propósito principal del estudio. “Homeopático” especifica la original idea de Hahnemann del uso de medicamentos diluidos en voluntarios sanos no-pacientes. También “estudio” (*trial* en inglés) es un término mas significativo que el *Prüfung* alemán. El *Oxford-Duden Germán Dictionary* traduce el término *Prüfung* al inglés como “examination” (inspección detallada), y la frase alemana *klinische prüfungen* como *clinical trials* (estudios clínicos). Traducciones

*Nota del traductor: proving es la palabra en inglés para designar lo que en español conocemos como “experimentación pura”.

más fieles fueron hechas al francés (*expérimentation pathogénétique*), al portugués (*experimentação patogénésica*) y al español (patogenesia, experimentación pura).

En resumen, un EPH (estudio patogénésico homeopático) es un estudio experimental que investiga los efectos de sustancias potencialmente tóxicas o patogénésicas, diluidas y agitadas en forma seriada, de acuerdo a la farmacopea homeopática, en voluntarios no-pacientes relativamente sanos. Esta es una de las fuentes de datos que se usan para construir la farmacología homeopática o materia médica, y merece una valoración más minuciosa y un refinamiento continuo.

Información más útil y exacta

El objetivo de un EPH es producir validez y utilidad a los datos obtenidos de los cambios objetivos y subjetivos (mentales, generales o locales) que un determinado medicamento pueda provocar en humanos aparentemente sanos. Un medicamento homeopático es una sustancia potencialmente tóxica o patogénica que ha sido preparada de acuerdo a las especificaciones de las farmacopeas homeopáticas (que incluyen procesos de trituración o dilución y sucusión). La relevancia crítica de los EPH radica en la necesidad de una correcta comparación entre los síntomas que el paciente presenta en la consulta, y los supuestamente fiables síntomas reportados en las materias médicas homeopáticas, muchos de ellos provenientes de EPH.

Hahnemann consideró una verdadera materia médica, que fuera una colección de efectos de sustancias medicinales simples en ellos mismos, obtenidos de manera auténtica, pura y confiable (*Organon*, §143) excluyendo completamente toda conjetura y cualquier aseveración que pudiera ser completamente fabricada (§144)⁶. Hahnemann también declaró que "...las virtudes curativas de los medicamentos no pueden conocerse por especulaciones *a priori* ni por el olfato, el gusto o el aspecto de las drogas, ni por su análisis químico, ni tampoco por el empleo de varios de ellos mezclados en una fórmula..." (§d119).

Sólo síntomas confiables deberían ser incluidos en las materias médicas homeopáticas, es el claro mensaje presente en todas las ediciones del

Organon de Hahnemann. Él no permitiría transgresiones de esta regla de oro que permite obtener conocimiento de "las fuerzas medicinales que producen enfermedades individuales y las cuales actúan como contraenfermedades para la cura de las enfermedades naturales" (§38)⁷. Por lo tanto, él estuvo en contra de pagar a voluntarios sanos para participar en estudios homeopáticos y trató de disuadir a los médicos de hacer estudios a larga distancia o por correo, pues generalmente resultan inútiles debido a que los resultados obtenidos son poco confiables (§143)⁸.

En las diferentes ediciones del *Organon*, Hahnemann siempre recalcó la necesidad de registrar los hallazgos encontrados sólo después de un interrogatorio directo, para evitar caer en suposiciones e imaginaciones: "el que da a conocer al mundo médico los resultados de tales experimentaciones debe ser responsable de la confiabilidad del sujeto que experimentó y de la exactitud de sus reportes, ya que justamente es el bienestar de la humanidad el que sufre, el que está en peligro" (nota del §139)⁹.

Con este espíritu él denunció una experimentación de Osmium realizada por un médico homeópata de Leipzig, de quién decía "haber inventado todos los síntomas reportados con el fin de obtener una buena ganancia en los derechos por venta de libros"¹⁰. Hahnemann también estaba consciente del poder de la sugestión y recomendaba que "en la investigación de estos síntomas ocasionados por las sustancias, toda sugestión debe ser evitada en la examinación de los síntomas de la enfermedad" (§115)¹¹.

Para la obtención de síntomas con la mayor exactitud posible, cada sujeto trae una libreta de bolsillo en la cual escribe sensaciones y cambios conforme van ocurriendo. Los voluntarios son requeridos posteriormente para que describan sus cambios, sin la ayuda de su libreta, durante una entrevista personal. Si sus relatos varían, se le avisa al coordinador del estudio para la confrontación del sujeto con ambas versiones y se le invita a escoger y confirmar la que sea más cercana a lo realmente ocurrido.

Hahnemann reunió a los sujetos participantes en sus estudios, principalmente de entre sus amigos y gente que asistía a sus conferencias¹², y diariamente o cada 2 o 3 días los entrevistaba acerca de los síntomas reportados. Él estaba conciente de la imposibilidad de trabajar con voluntarios absoluta y perfectamente sanos, y también recomendó poner entre paréntesis las molestias aparecidas durante el estudio, y ante las cuales el experimentador pudiera

tener alguna duda¹³. En el prólogo a su *Materia Medica Pura*, sugirió rechazar todos los síntomas desarrollados después de alguna circunstancia extraordinaria que pudiera afectar los resultados.

En la primera edición del *Organon del arte racional de curar*, de 1810, Hahnemann declaró que “la racional naturaleza del arte de la medicina se manifiesta eminentemente por sí misma ante el rechazo de toda sistematización y de otros prejuicios, en la negativa de actuar sin buenos fundamentos, en la adopción de cualquier medida posible que logre el deseo de acción, y en la limitación de la atención, tanto como sea posible, para que pueda estar debidamente determinada (§47)¹⁴.

En el anterior párrafo sobre experimentación con medicamentos homeopáticos, de la última edición del *Organon* (la sexta), Hahnemann habló sobre el cuidado y la confiabilidad de los observadores al experimentar en ellos mismos. Con el número creciente de experimentaciones Hahnemann anticipó que “el arte de curar tendrá que acercarse a las ciencias matemáticas para mayor certeza” (§145). Un análisis de sus intenciones y una perspectiva histórica dejan en claro que sólo las mejores evidencias de los EPH serían aceptadas por Hahnemann como confiables y útiles en la investigación y la práctica clínica homeopática. Él estuvo profundamente preocupado por la confiabilidad y la validación de sus *Prüfungen*. Desde la perspectiva de la tendencia actual de una medicina basada en la evidencia, podemos concluir que, desde los inicios de la Homeopatía, Hahnemann propuso la mejor metodología posible de recolección de evidencias sobre la cual basar el conocimiento homeopático.

Hipótesis comprobadas. Un estudio puede ser descrito como controlado sólo si incluye un método de eliminación que permita descubrir efectos diferenciales con factores mentales que puedan ser importantes para la ocurrencia del fenómeno en estudio. La presencia de la sustancia original en el medicamento homeopático debería ser el único factor asociado con cambios y síntomas en los voluntarios sanos en un estudio controlado. El medicamento del grupo control debe ser una preparación similar, idéntica en todos los aspectos, excepto que no contiene la sustancia original y específica dentro del vehículo sucusionado. La única diferencia entre el placebo y el medicamento en estudio es, por lo tanto, el contacto de la sustancia original con el vehículo en su proceso de preparación farmacéutica.

Esto permite que los efectos específicos del medicamento homeopático sean comprobadas al

menos en dos grupos de sujetos o en un mismo grupo usando un diseño de fases múltiples. Si el placebo no es diluido o sucusionado, o ambas, habrá entonces dos o más variables y la posible afirmación para los efectos patogenésicos no podrá ser adecuadamente asociada a la presencia de la sustancia original en la preparación. Dicha falta podría significarse como la patogenesia del etanol (o de *Saccharum lactis*). Esto pudiera ser parcialmente cierto si no existe una adecuada comparación con otro grupo o con una serie de datos. El asunto aquí es la especificidad de un medicamento homeopático en los cambios particulares inducidos o síntomas, en voluntarios sanos no-pacientes. Esto permite deducir que todos los EPH deberían usar un control con un placebo diluido y sucusionado si se quiere determinar la especificidad de los efectos de la droga en los voluntarios sanos.

Aspectos comunes y diferenciales de los estudios patogenésicos homeopáticos y los estudios fase 1. El actual proceso de aprobación de drogas tanto en Estados Unidos como en la Unión Europea incluye tres fases de pruebas clínicas (más estudios de post-mercado). La fase 1 utiliza un pequeño grupo primario de voluntarios normales para asegurar tolerancia a la nueva droga (rango de seguridad de dosis y exclusión de alguna peculiar reacción tóxica en humanos, extremadamente común) y obtener datos farmacocinéticos básicos. Los EPH y la fase 1 de los estudios clínicos tienen similitudes y también diferencias que van desde los objetivos hasta las mediciones de los efectos en los sujetos. La tabla 1 resume algunas de las características comunes y diferentes entre los EPH y la fase 1 de los estudios clínicos.

Así como existen diferentes fases para los estudios clínicos de medicamentos, es posible también concebir diferentes tipos de EPH con funciones específicas, por ejemplo: estudios exploratorios contra estudios confirmatorios. El punto importante es que existen semejanzas y diferencias entre los estudios clínicos fase 1 y los EPH, y ambos pueden aprender mutuamente del otro. Información sobre drogas altamente tóxicas, derivada de la fase 1, puede servir para estimular un estudio usando esta droga en una preparación homeopática, y la observación cuidadosa de cambios, que se usa en los EPH, podría incorporarse en los modernos estudios clínicos fase 1.

Problemas y estrategias con los estudios patogenésicos homeopáticos. La investigación controlada de la fuerza patogenésica de medicamentos fue un criterio en los escritos de Hahnemann. Desde las primeras ediciones del *Organon*, él mencionaba

como los principales problemas metodológicos de los EPH:

- Veracidad de los voluntarios (§126).
- Uso de medicamentos con fuerzas diferentes (débiles-fuertes)(§121).
- Trato con diferencias individuales en los voluntarios (§129). Hahnemann tomó varias medidas para minimizar esto, incluyendo:
- Selección concienzuda de los voluntarios humanos sanos (amigos bien conocidos e interesados en el tema).
- Uso de un solo medicamento en su más pura forma y en dosis moderada.
- Supervisión cercana de los sujetos en estudio. Recomendaciones para el control de variables de confusión, tales como dieta, estilo de vida, ingestión de medicamentos y consumo de alcohol y bebidas con cafeína.

Es bien sabido que, aún con las mejores intenciones científicas (así como nosotros podemos inferir de las recomendaciones de Hahnemann) cualquier investigador puede introducir, sin querer, sesgos en los resultados que se esperan. Hahnemann podría no haber anticipado algunos de los errores sistemáticos que pudieran llevar a resultados inaceptables y a efectos sobrestimados y no confiables de los medicamentos en general. La tabla 2 muestra los principales defectos en las proposiciones de Hahnemann para los estudios de patogenesias, y muestra también cómo pueden minimizarse de acuerdo al conocimiento científico actual.

En conjunto, estos defectos son suficientes para provocar serias dudas en relación a la validez de ciertos síntomas patogenésicos específicos reportados en los escritos de Hahnemann. Sus datos pueden ser ciertos, aunque Hughes cuestionó seriamente algunos de los hallazgos en algunos voluntarios¹⁵, pero ellos no salieron bien a un escrutinio crítico desde el punto de vista metodológico. Numerosos hallazgos en la literatura médica y homeopática han demostrado también que los “normales” o los supuestamente voluntarios sanos pueden reportar síntomas sin el uso de medicamento alguno¹⁶ con el uso del grupo placebo en la fase 1 de los estudios clínicos¹⁷⁻¹⁹ o en los EPH^{20, 21}. Repetidas agravaciones se reportaron en pacientes con proctocolitis que sólo tomaron placebo, durante un año de seguimiento, en estudios a doble-ciego²². Cuando los sujetos tuvieron que ser expuestos al tratamiento falso, pensaban que estaban recibiendo algún nuevo medicamento; los resultados mostraron una incidencia variable de síntomas similares a los efectos secundarios que presentaron

en el periodo de pre-tratamiento y pudieron haberse previsto si se hubieran solicitado durante la elaboración de la ficha clínica y las exploraciones físicas²³.

Los errores metodológicos en los estudios de Hahnemann fueron reconocidos desde hace tiempo, y ya se han probado nuevos diseños. Hace un siglo, un grupo de médicos homeópatas en Baltimore propuso que cada estudio con voluntarios no-pacientes debería ser precedido por un periodo de pre-observación, para preparar al voluntario a expresar criterios de valor patogenésico de entre todas las manifestaciones que pueden ocurrir en un estudio de este tipo²⁴. Entre 1901 y 1903, Bellows coordinó un estudio multicéntrico doble-ciego con Belladonna (principalmente en tintura madre) usando control placebo en 11 centros de los Estados Unidos²⁵.

“Los resultados pueden siempre mejorarse omitiendo controles” menciona la segunda ley de Muench²⁶. La ausencia de un grupo control en los EPH es una falta importante que incrementa la posibilidad de síntomas no atribuidos al medicamento y resultados falso-positivos. Los errores mostrados en la tabla 2 requieren de un grupo comparativo de control en cada EPH. Además esos síntomas más frecuentemente reportados son funcionales y subjetivos, y en este marco es donde los estudios ciegos son más importantes²⁷. Es fácil entender la prolífica producción de síntomas en la *Materia médica pura* de Hahnemann si se acepta que los voluntarios generalmente tendían a comportarse de acuerdo a las expectativas y condicionamientos del investigador^{28, 29}. La influencia de los investigadores sobre los datos recolectados puede reducirse por medio del reparto al azar de los sujetos en estudio (asignación aleatoria). La deliberada o no atención a los sujetos en forma desproporcionada o la interpretación de cambios subjetivos puede ser minimizada con el uso de la técnica de doble ciego.

No es muy aceptado que cada síntoma experimentado por un voluntario humano después de la ingestión de un medicamento administrado por un experto, con el propósito de recolectar síntomas, se deba exclusivamente a la acción de dicha medicina. En estudios clínicos controlados, Chalmers y colaboradores encontraron que en aquellos donde no hubo asignación aleatoria se produjeron estimaciones mayores debido a los efectos del tratamiento, que en los estudios con asignación aleatoria³⁰. A una conclusión similar llegaron Schulz y colaboradores al comparar estudios con asignación poco clara o deficiente con aquellos donde había medidas adecuadas para una buena asignación de los sujetos en estudio³¹.

La incorporación de técnicas actuales para estudios controlados puede llevarnos a la identificación de menos, pero más confiables reacciones tipo-B o idiosincrásicas, en lugar de la plétora de síntomas comunes reportados en los estudios patogenésicos homeopáticos no-controlados. Esto, de ser cierto, nos permite deducir inmediatamente que necesitaremos un enfoque diferente para la selección de síntomas patogenésicos, basado principalmente en criterios aceptados por la naturaleza causal de una asociación y complementada por el criterio del investigador.

McIntyre y Popper en un artículo acerca de la actitud crítica en medicina y la necesidad de nuevos conceptos éticos, escribieron: “en la medicina ocurren errores como en otros aspectos de la vida. Sus consecuencias a veces son triviales, pero por lo general son serias y hasta catastróficas. [...]Se pueden tomar pasos para corregir los errores, pero en muchas ocasiones estos son irrevocables; su único beneficio es la

prevención de errores similares en el futuro”³².

Emprender cambios radicales para mejorar la información patogenésica es el punto clave en la agenda actual para los homeópatas e investigadores clínicos a lo ancho del mundo, y ello merece un esmerado y dedicado esfuerzo. Necesitamos diseños sensibles y procedimientos metodológicos robustos para los estudios patogenésicos homeopáticos.

Agradecimientos. Durante la preparación de este artículo el autor estaba becado en post-docorado por el Consejo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) de Brasil, aunque su apoyo no implicó el trabajo. El autor agradece también a Jonathan Davidson por sus opiniones, así como a Peter Fisher, también por sus comentarios y por su lenguaje editorial.

Semejanzas	
<ul style="list-style-type: none"> • Voluntarios no-pacientes. • Observación de cambios subjetivos y objetivos producidos en los voluntarios, debido a la droga o medicamento (reacción toxicológica o efectos patogenéticos). • Múltiples o más puntos de especificación (primero estudios exploratorios). • Experimentos controlados (diseños diferentes, generalmente con objetivos diferentes). • Fase necesaria para futuras drogas o medicamentos de prescripción médica. • Número pequeño de sujetos de experimentación (20 a 100). 	
Diferencias	
EPH	Fase 1 de estudios clínicos
<ul style="list-style-type: none"> • Utilización de sub-materia o dosis ultramoleculares de sustancias potencialmente tóxicas o patogenésicas, generalmente con efectos tóxicos bien conocidos. • Expectativa de que el estudio produzca síntomas, y así, generar nuevas indicaciones para uso clínico del medicamento homeopático. • Entre más síntomas confiables, mejor. • Alto nivel de detalles para cada síntoma reportado. • Tendencia a producir reacciones tipo B (impredecibles, idiosincrásicas) pero sin efectos potenciales serios. 	<ul style="list-style-type: none"> • Primera prueba en humanos de nuevas drogas. • Diseñada principalmente para reducir el riesgo de toxicidad severa y evitar confusión entre efectos farmacológicos y de la enfermedad. También para valorar aspectos farmacocinéticos. • Monitoreo frecuente de cambios objetivos (pruebas de laboratorio). • Entre menos síntomas, mejor. • Síntomas crudos, con poca atención a las modalidades o a la sintomatología detallada. • Pueda proporcionar datos sobre síntomas tóxicos para ser usados homeopáticamente. • Apto para producir reacciones tipo A (comunes, relacionados a las dosis).

Tabla 1. Semejanzas y diferencias entre los EPH y la fase 1 de los estudios clínicos para medicamentos.

Defecto metodológico	Consecuencia	Estrategia
Ausencia de grupo control.	Sobrestimación de efectos médicos (síntomas frecuentes de los pacientes): • Síntomas azarosos. • Síntomas médicos.	Uso de grupo placebo comparativo.
Uso de amigos cercanos y de simpatizantes como voluntarios.	Sobrestimación de efectos del medicamento (efecto placebo con fin de agradar o coincidir con el investigador).	Uso de voluntarios no-subordinados + grupo placebo comparativo + voluntarios enmascarados.
Voluntarios informados de que tomarán una medicina de la cual se observarán sus efectos.	Sobrestimación de efectos del medicamento (expectación + efectos condicionantes).	Uso de placebo y medicamento enmascarado + estandarización de instrucciones imparciales.
Registro de todas las molestias, síntomas y cambios observados durante la acción de la medicina, aun si la persona había notado síntomas similares mucho tiempo antes.	Sobrestimación de efectos del medicamento (error causa falsa - <i>post hoc ergo propter hoc</i> + síntomas que ocurren naturalmente).	Uso de un grupo comparativo con placebo + comparación entre síntomas de los dos grupos y de un periodo de pre-observación + criterios pre-definidos para la selección de efectos patogenéticos.
Ausencia de enmascaramiento de los voluntarios o de los supervisores del estudio.	Sobrestimación de efectos del medicamento (percepción selectiva + efectos del investigador).	Estudio doble-ciego entre voluntarios y supervisores + opiniones causales de los voluntarios.
Supervisión cercana y entrevista diaria (o cada dos o tres días) con los sujetos, más registro diario en una libreta.	Sobrestimación de efectos del medicamento (efecto Hawthorne* + sesgo marcado).	Supervisión moderada + selección cuidadosa de sujetos + preguntas convencionales.
Repentina prohibición de café, té, especias y bebidas alcohólicas (o medicamentos).	Sobrestimación de efectos médicos (efectos de abstinencia, aparición u ocultamiento de síntomas, etcétera).	Observación de voluntarios y sus costumbres; definición de criterios claros de exclusión de bebedores o de quienes se les ha prescrito algún medicamento reciente.
Vaga definición de "voluntarios sanos" = posible inclusión de voluntarios no sanos.	Sobrestimación de efectos del medicamento (voluntarios que reportan síntomas relatados de enfermedades anteriores y recientes).	Definición prospectiva de voluntarios sanos con parámetros claros de los criterios de inclusión y exclusión + uso de cuestionario pertinente.
Asignación no aleatoria de sujetos (en los grupos).	Sobrestimación de efectos del medicamento (efectos del investigador).	Asignación aleatoria.

Tabla 2. Defectos metodológicos en los EPH de Hahnemann y estrategias propuestas para minimizarlos.

*El efecto Hawthorne es la tendencia de la gente a cambiar su conducta (generalmente a una forma positiva o beneficiosa) cuando reciben atención especial e interés en estudios, a pesar de la naturaleza de la intervención. El efecto fue nombrado así, después de que se hicieron estudios en la Planta de la Western Electric en Hawthorne, Illinois, en 1920, cuando los trabajadores fueron expuestos a una serie de incrementos y decrementos.

REFERENCIAS

1. Riley DS. Proving report; *Veronica officinalis*. Br Hom J. 1995; 84: 144-148.
2. Riley DS. *Geranium robertianum*. N Eng J Hom. 1995; 4: 45-55.
3. CCRH. A proving of *Aegle folia* (incorporating clinically verified symptoms). Nueva Delhi: RH, 1994.
4. CCRH. *Tylophora indica*. CCRH Quart Bull. 1991; 13: 7-8.
5. Hahnemann S. *Organon der heilkunst: organon da arte de curar*. Ribeiro Preto: Museu de Homeopatia Abrahao Brickmann, 1995 (edición bilingüe portugués-alemán a partir de la 6a ed).
6. Hahnemann S. *The organon of medicine*, 6a ed. Los Angeles: J. P. Tarcher, 1982.
7. Hahnemann S. *Organon of the rational art of healing*, 1a ed. Londres: J. M. Dent & Sons, 1913.
8. Hahnemann S. *The organon of medicine*, 6a ed. Los Angeles: J. P. Tarcher, 1982.
9. *Ibid.*
10. Haehl R. *Samuel Hahnemann: his life and work*. Nueva Delhi: B. Jain Publishers, 1983. p. 103 v.2.
11. Hahnemann S. *Organon of the rational art of healing*, 1a ed. Londres: J. M. Dent & Sons, 1913.
12. Haehl R. *Op cit.*
13. Hahnemann S. *Materia medica pura*. Londres: Homoeopathic Publishing Co., 1936. p. 19 v.1.
14. Hahnemann S. *Organon of the rational art of healing*, 1a ed. Londres: J. M. Dent & Sons, 1913.
15. Hughes R. *A manual of pharmacodynamics*, 6a ed. Londres: Leath and Ross, 1912.
16. Reidenberg MM, Lowenthal DT. Adverse nondrug reactions. N Engl J Med. 26 Sep 1968; 279(13): 678-679. Pubmed PMID: 5670907.
17. Nony P, Boissel JP, Girard P, Lion L, Haugh MC, Fareh S, et al. The role of an initial single-blind placebo period in phase I clinical trials. Fundam Clin Pharmacol. 1994; 8(2):185-187. Pubmed PMID: 8020876.
18. Sibille M, Deigat N, Olagner V, Durand DV, Levrat R. Adverse events in phase one studies: a study in 430 healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol. 1992; 42(4): 389-393. Pubmed PMID: 1516603.
19. Rosenzweig P, Brohier S, Zipfel A. The placebo effect in healthy volunteers: influence of experimental conditions on the adverse events profile during phase I studies. Clin Pharmacol Ther. Nov 1993; 54(5): 578-583. Pubmed PMID: 8222500.
20. Clover AM, Campbell AC, Jenkins MD. Report on a proving of *Pulsatilla 3x*. Br Hom J. 1980; 69: 134-149.
21. Walach H. Does a highly diluted homeopathic drug act as a placebo in healthy volunteers? Experimental study of *Belladonna 30C* in double-blind crossover design--a pilot study. J Psychosom Res. Dic 1993; 37(8): 851-860. Pubmed PMID: 8301625.
22. Jansen GRHJ, van der Veer ALJ, Hagenaaers J, van der Kuy A. Lessons learnt from an unsuccessful clinical trial of homeopathy: Results of a small-scale, double-blind trial in proctocolitis. Br Hom J. Jul 1992; 81(3): 132-138. doi:10.1016/S0007-0785(05)80558-7.
23. Green DM. Pre-existing conditions, placebo reactions, and "side effects". Ann Intern Med. 1964; 60(1 de 2): 255-265. doi:10.7326/0003-4819-60-2-255.
24. The Medical Investigation Club of Baltimore. *A pathogenetic materia medica, based upon Drs. Hughes' and Dake's cyclopaedia of drug pathogenesis*. Filadelfia, Estados Unidos: Boericke & Tafel, 1895.
25. Bellows HP. *The test drug-proving of the O. O. & L. Society: a reproving of Belladonna being an experimental study of the pathogenic action of that drug upon the healthy human organism*. Boston, Estados Unidos: O. O. & L. Society 1906.
26. Bearman JE, Loewenson RB, Gullen WH. Muench's postulates, laws and corollaries, or biometrician's views on clinical studies (biometric note 4). Bethesda, Estados Unidos: Office of Biometry and Epidemiology, National Eye Institute, National Institutes of Health; 1974.
27. Riegelman RK, Hirsch RP. *Studying a study and testing a test: how to read the medical literatura*, 2a ed. Boston: Little, Brown and Co., 1989.
28. Voudouris NJ, Peck CL, Coleman G. The role of conditioning and verbal expectancy in the placebo response. Pain. Oct 1990; 43(1): 121-128. Pubmed PMID: 2277714.
29. Fillmore M, Vogel-Sprott M. Expected effect of caffeine on motor performance predicts the type of response to placebo. Psychopharmacology (Berl). 1992; 106(2): 209-214. Pubmed PMID: 1549648.
30. Chalmers TC, Matta RJ, Smith H Jr, Kunzler AM. Evidence favoring the use of anticoagulants in the hospital phase of acute myocardial infarction. N Engl J Med. 17 Nov 1977; 297(20): 1091-1096. Pubmed PMID: 909566.
31. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. JAMA. 1 Feb 1995; 273(5): 408-412. Pubmed PMID: 7823387.
32. McIntyre N, Popper K. The critical attitude in medicine: the need for a new ethics. Br Med J (Clin Res Ed). 24-31 Dic 1983; 287(6409): 1919-1923. Pubmed PMID: 6418271. PMCID: PMC1550184.