

INVESTIGACIÓN

Comparación de la magnitud del efecto placebo entre la medicina homeopática y convencional: una revisión sistemática de los ensayos aleatorizados y controlados[☆]

Tobias Nuhn^a, Rainer Lütke^{b,*} y Max Geraedts^c

^aKlinik Roderbirken, Leichlingen, Alemania

^bKarl und Veronica Carstens-Stiftung, Essen, Alemania

^cInstitut für Gesundheitssystemforschung, Private Universität Witten/Herdecke GmbH, Witten, Alemania

PALABRAS CLAVE

Homeopatía;
Ensayos aleatorizados
controlados con
placebo;
Efecto placebo;
Revisión sistemática

Resumen

Antecedentes: Se ha propuesto que el fracaso frecuente de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y controlados con placebo en el campo de la homeopatía clásica (individualizada) se debe a que el efecto placebo es notablemente mayor que en la medicina convencional.

Objetivos: Comparar el efecto placebo observado en ensayos clínicos de medicamentos homeopáticos y en ensayos clínicos de medicamentos convencionales.

Métodos: Se llevó a cabo un análisis sistemático de las publicaciones científicas sobre ECA doble ciego controlados con placebo de homeopatía clásica. Se estableció una correspondencia entre cada ensayo y 3 ECA doble ciego controlados con placebo de medicina convencional (principalmente intervenciones farmacológicas) sobre el mismo diagnóstico. Los criterios para establecer la correspondencia incluyeron la gravedad de los síntomas, el criterio de valoración elegido y la duración del tratamiento. El resultado se expresa como porcentaje de cambio de las puntuaciones de los síntomas entre el inicio y el final del tratamiento en el grupo de placebo. Se identificaron los ECA de homeopatía clásica. Diez de ellos se excluyeron debido a la imposibilidad de extraer datos relevantes o a que no fue posible localizar 3 ensayos convencionales correspondientes.

Resultados: En los 13 grupos de ensayos correspondientes, el efecto placebo en el ensayo homeopático fue mayor que el efecto placebo medio en los ensayos convencionales, y en 12 de los grupos fue menor ($p = 0,39$). Por otra parte, ninguno de los análisis de subgrupos mostró diferencias significativas.

Conclusiones: El efecto placebo en los ECA de homeopatía clásica no parece ser mayor que en los ensayos de medicina convencional.

Homeopathy. 2010;99:76-82.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

[☆]Este artículo ha sido publicado en *Homeopathy*. 2010;99:76-82.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: r.luedtke@carstens-stiftung.de (R. Lütke).

KEY WORDS

Homeopathy;
 Placebo controlled
 randomised trials;
 Placebo effect;
 Systematic review

Placebo effect sizes in homeopathic compared to conventional drugs – a systematic review of randomised controlled trials

Abstract

Introduction: It has been proposed that the frequent failure of placebo controlled randomised clinical trials (RCT) in the field of classic homeopathy (individualised) is due to the placebo effect being notably greater in conventional medicine.

Objective: To compare the placebo effect observed in clinical trials on homeopathic drugs and in clinical trials on conventional drugs.

Methods: A systematic review of scientific publications on classic homeopathy placebo controlled, double-blind RCTs. A relationship was established between each trial and 3 conventional medicine placebo controlled, double-blind RCTs (mainly pharmacological interventions) on the same diagnosis. The criteria to establish a relationship included, the severity of the symptoms, the chosen assessment criteria, and the duration of the treatment. The results are expressed as percentage change in the scores of the symptoms between the start and end of treatment in the placebo group. Classic homeopathy RCTs were identified. Ten of them were excluded due to it being impossible to extract the relevant data or it was not possible to find 3 corresponding conventional trials.

Results: In the 13 corresponding trial groups, the placebo effect in the homeopathic trial was greater than the mean placebo effect in conventional trials, and it was less in 12 of the groups ($P = 0.39$). On the other hand, there were no significant differences in the analysis of the sub-groups.

Conclusions: The placebo effect in classic homeopathy RCTs does not seem to be greater than that in conventional medicine clinical trials.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La homeopatía, cuyos orígenes se remontan a hace 200 años, es un sistema médico controvertido que se basa en la hipótesis de que una sustancia que causa determinados síntomas en una persona sana tiene la capacidad de aliviar síntomas similares en un paciente enfermo (la “ley de la similitud” o “lo similar cura lo similar”). En la homeopatía clásica se considera que cada paciente es único y se elige un medicamento altamente diluido en función de los antecedentes y la presentación de los síntomas de cada paciente.

El proceso de elegir el medicamento adecuado para cada persona no sólo requiere un homeópata con experiencia, sino también un paciente de mentalidad abierta dispuesto a presentar sus síntomas físicos y mentales durante el análisis del caso. Así, la homeopatía clásica representa la individualidad y presta una gran atención a la experiencia subjetiva del paciente. Hay 2 variables bien conocidas que parecen ser los aspectos centrales del tratamiento homeopático: la “relevancia”, en términos de la identificación del paciente con el tratamiento recibido¹, y el “acuerdo entre el médico y el paciente”, en términos de la perspectiva subjetiva, muy respetada, del paciente². Moerman¹ considera la relevancia como la base de la respuesta al placebo. Por este motivo, se ha propuesto que la homeopatía es algo así como un “superplacebo”, lo que significa que tiene la capacidad de producir efectos inespecíficos de gran magnitud sobre la salud.

Otros aspectos del tratamiento homeopático que pueden corroborar esta hipótesis son:

- Los pacientes típicos de una consulta homeopática suelen tener antecedentes de tratamiento convencional y ser enfermos crónicos³, probablemente con grandes dosis de desesperación o ambición. La desesperación parece ser una variable importante en la respuesta al placebo⁴.
- Los pacientes típicos de una consulta homeopática presentan enfermedades crónicas con ciclos de empeoramiento y mejoría³. Los pacientes con este tipo de enfermedades suelen entrar en los ensayos clínicos cuando su enfermedad está en el peor momento^{1,4,5}.
- Los seguros médicos no cubren habitualmente la homeopatía, lo que la convierte en un tratamiento caro y exclusivo, elegido por el propio paciente probablemente entre una amplia gama de tratamientos complementarios, en función de sus creencias particulares. Esto refuerza la relevancia del tratamiento homeopático.
- La homeopatía clásica no se limita a administrar medicamentos, sino que también incluye un manejo distinto de los tratamientos convencionales y recomendaciones específicas sobre el estilo de vida. Estos 2 aspectos deben considerarse como cofactores que potencian el efecto del tratamiento sobre la salud del paciente.

La homeopatía es cada vez más popular y constituye un factor importante de los sistemas de salud. Por ejemplo, en Estados Unidos la proporción de pacientes que utiliza tratamientos homeopáticos se ha cuadruplicado entre 1991 y 1997⁶. En Reino Unido se calcula que un 2% de la población ha acudido a una consulta homeopática en los últimos 12 meses⁷ y el gasto anual en homeopatía ha alcanzado los

34,04 millones de libras esterlinas (30,54 millones en desembolsos directos y 3,3 millones a cargo de los sistemas de salud)⁸. En Alemania, el país en el que se originó la homeopatía, una encuesta demostró que en la población general, aproximadamente un 10% de los varones y un 20% de las mujeres habían utilizado medicamentos homeopáticos durante el año anterior⁹. En Austria¹⁰, Noruega y Dinamarca¹¹ se han descrito porcentajes similares.

Los metaanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y controlados con placebo muestran resultados mixtos sobre la eficacia de los medicamentos homeopáticos¹²⁻¹⁵; el más reciente y controvertido de estos estudios¹⁶ indicó que no había pruebas de que los efectos de los medicamentos homeopáticos fueran distintos de los del placebo¹⁷. Walach, sin embargo, propuso que estos resultados negativos no significan necesariamente que el tratamiento homeopático sea simplemente placebo, sino que un alto índice de respuesta al placebo podría haber enmascarado los efectos específicos de los medicamentos homeopáticos¹⁸. En un estudio hipotético, Walach comparó 2 ECA controlados con placebo: uno con un principio activo convencional y el otro con uno homeopático. En ambos estudios, los efectos del tratamiento se subdividieron en 4 componentes: a) artefactos estadísticos; b) el curso natural de la enfermedad; c) efectos contextuales (inespecíficos, placebo) asociados al tratamiento en estudio, y d) efectos específicos del principio activo.

Basándose en estos argumentos, Walach especuló que los efectos contextuales son mucho mayores en la homeopatía que en la medicina convencional, mientras que los efectos específicos son menores. En este caso, los 2 ECA habrían arrojado resultados sorprendentes: la demostración de la eficacia del principio activo convencional, la ausencia de pruebas de la eficacia del principio homeopático y, sin embargo, la superioridad clínica del principio activo homeopático frente al convencional. Además, esto podría explicar por qué no se ha logrado demostrar la eficacia en muchos ECA homeopáticos: por una posible falta de potencia estadística, ya que la planificación se había basado en la respuesta al placebo observada en los ECA convencionales. La hipótesis de Walach aún no ha sido investigada empíricamente. Por tanto, nuestro objetivo fue investigar si los efectos contextuales en la homeopatía clásica son mayores que en la medicina. La magnitud del efecto placebo en la homeopatía convencional. Con este fin, comparamos los cambios en los grupos de placebo de ECA de homeopatía clásica y de ECA de tratamientos convencionales equivalentes.

Por simplicidad, designaremos estos cambios en los grupos de placebo como “efectos placebo”, a pesar de que hay muchos otros efectos que pueden contribuir a ellos, como la regresión de la media, el curso natural de la enfermedad, las interacciones entre el médico y el paciente, los efectos de Hawthorne o los tratamientos concomitantes.

Métodos

Criterios de elegibilidad y de correspondencia

Se consideraron elegibles los ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo que investigaban tratamientos homeopáticos clásicos, es decir, aquellos en los que los pacientes recibían un solo medicamento potenciado

e individualizado de acuerdo con la ley de la similitud. Incluimos todos los ensayos publicados en forma de tesis, resumen o artículo completo antes de finales de 2005.

Para cada uno de los ensayos homeopáticos identificados, se seleccionó un grupo de 3 ensayos de medicina convencional equivalentes. Los criterios para elegir los ensayos convencionales fueron que se tratara de ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, y que investigaran sustancias químicamente definidas con un mecanismo de acción conocido (o hipotético). Se dio preferencia a los ensayos farmacológicos con administración oral.

Se definieron a priori los siguientes criterios para establecer la correspondencia entre los ensayos: un diseño general idéntico (grupos de tratamiento paralelos o tratamientos cruzados); una población similar en cuanto a la media de edad y de gravedad de la enfermedad; un criterio de valoración claramente similar (de ser posible, idéntico; en caso contrario, que evaluara el mismo parámetro o concepto clínico); el mismo criterio para permitir o prohibir el uso de medicación básica y concomitante, y una duración idéntica (o muy similar) del seguimiento.

Los ensayos homeopáticos para los que no fue posible localizar un número suficiente de ensayos convencionales equivalentes o de los que no fue posible extraer datos relevantes se excluyeron del análisis. También se excluyeron los ensayos convencionales de los que no pudieron extraerse datos relevantes y se sustituyeron por otro ensayo (v. más adelante).

Selección de estudios

En abril de 2006 se llevó a cabo una búsqueda electrónica de ensayos clínicos homeopáticos en las bases de datos siguientes: Medline, Embase, Cambase y en nuestros propios archivos, una base de datos especializada en estudios homeopáticos que un bibliometrista experimentado actualiza periódicamente. Además, se realizaron búsquedas manuales en las listas de referencia de revisiones sistemáticas y metaanálisis acerca de la eficacia de la homeopatía.

Los ensayos farmacológicos convencionales se localizaron principalmente a partir de las revisiones sistemáticas existentes en la biblioteca Cochrane. En los casos en que se encontraron varias revisiones, se utilizó la más reciente. Si más de 3 ensayos clínicos convencionales cumplían todos los criterios de correspondencia, se elegían 3 estudios aleatoriamente; si las revisiones sistemáticas permitían localizar menos de 3 ensayos equivalentes, se buscaban ensayos clínicos relevantes en MEDLINE.

Extracción de datos

El investigador principal (TN) extrajo todos los datos relevantes. Además de los criterios de elegibilidad y correspondencia mencionados anteriormente, los datos extraídos incluyeron datos acerca del criterio de valoración principal en el grupo de placebo, es decir, la media y la desviación estándar antes y después del período de tratamiento u observación, el cambio en la media y la desviación estándar antes y después del periodo de tratamiento u observación, y la tasa de pacientes que mostraron una mejoría considerable.

Los grupos de estudios se clasificaron según varios criterios de subgrupo: población del estudio (niños o adultos);

tipo de patología tratada (aguda o crónica, con o sin dolor); duración del seguimiento (menos de 1 semana, hasta 8 semanas, hasta 12 semanas, más de 12 semanas); número de pacientes incluidos en el análisis (mínimo 20 en cada ensayo frente a, al menos, un ensayo más pequeño); calidad del informe del ensayo homeopático, evaluada mediante la escala de Jadad: 3 o más puntos frente a 2 puntos (2 fue el mínimo, ya que sólo se incluyeron ensayos aleatorizados doble ciego).

Criterios de valoración

El criterio de valoración principal para cada ensayo fue el efecto placebo medio, definido como el porcentaje medio de mejoría del criterio de valoración principal del ensayo homeopático entre el inicio y el final del estudio. En caso de que los datos estuvieran escalados de forma continua, este porcentaje se calculó dividiendo la diferencia media entre el inicio y el final del estudio, entre el valor medio al inicio del estudio. En los demás casos, se utilizaron las tasas de respuesta notificadas.

Evaluación de la calidad

La calidad del informe de cada ensayo se evaluó mediante la escala de Jadad, que puntúa un estudio en función de la presencia de 3 características metodológicas clave: aleatorización (0-2 puntos), enmascaramiento (0-2 puntos) y recuento de todos los pacientes, incluidos los que se han retirado del estudio (0 o 1 puntos). Una mayor puntuación indica una mayor calidad. Además, evaluamos subjetivamente la precisión con la que se cumplieron los criterios de correspondencia (buena o aceptable) y la capacidad de comparar los resultados (adecuada o inadecuada).

Análisis estadístico

El análisis estadístico principal se basó en todos los grupos formados que cumplieron los criterios de inclusión. En cada grupo, se determinó el número de ensayos convencionales en los que el efecto placebo era menor que el del ensayo homeopático correspondiente (lo que dio lugar a 1 de 4 resultados posibles: 0, 1, 2 y 3). Posteriormente, se obtuvo el promedio de estos valores. Según la hipótesis nula, en la que el efecto placebo en la homeopatía clásica es idéntico al de la medicina convencional, se espera que este promedio sea 1,5; los valores $> 1,5$ indican que el efecto placebo homeopático es mayor, mientras que los valores $< 1,5$ indican que es menor que el de la medicina convencional. Además, resulta fácil calcular la distribución exacta según la hipótesis nula (esto se debe al hecho de que el recuento en cada grupo formado presenta una distribución binomial) y, a partir de ésta, calcular los valores de p unilaterales exactos.

Como análisis adicional, se comparó la magnitud real del efecto placebo extraído, restando el efecto placebo medio del tratamiento convencional del efecto placebo homeopático en cada uno de los grupos. Presuponiendo la normalidad de estas diferencias y la homogeneidad de las varianzas (2 suposiciones bastante restrictivas), se obtuvieron valores de p unilaterales a partir de una prueba de t para datos emparejados.

Los análisis principal y adicional no sólo se aplicaron al conjunto completo de grupos formados, sino también a cada subgrupo por separado.

Para cada prueba, se estableció un nivel de significación unilateral $\alpha < 0,025$. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa SAS® 9.1 (Cary, NC, USA).

Resultados

Se identificó un total de 179 ECA homeopáticos controlados con placebo, 35 de los cuales utilizaban la homeopatía clásica. De estos 35 ensayos, fue necesario excluir 7 del análisis debido a la imposibilidad de extraer los datos. Tres ensayos más se excluyeron debido a que no fue posible encontrar suficientes ensayos convencionales equivalentes (fig. 1). Por tanto, se incluyeron y se evaluaron 35 ECA, cada uno con 3 ensayos convencionales equivalentes. Todos los ensayos homeopáticos fueron estudios con grupos paralelos y en ninguno se utilizó un diseño cruzado. La tabla 1 muestra una lista de los ensayos homeopáticos incluidos; la lista de todos los ensayos convencionales incluidos se proporciona como archivo complementario en internet.

Estos 25 ensayos homeopáticos abarcaron 16 patologías distintas, desde síntomas de fatiga crónica hasta extracción de muelas del juicio, dermatitis atópica o acné común. Cuatro de los ensayos fueron sobre migraña o cefalea por tensión, 3 sobre diarrea infantil y 3 más sobre artritis reumatoide (tabla 1). En estos 25 ensayos se trató a un total de 833 pacientes con placebo y se analizaron 737 pacientes.

En 13 de los grupos formados, el efecto placebo fue mayor en los ensayos homeopáticos que en los ensayos convencionales equivalentes, mientras que en 12 de los grupos, el efecto placebo fue menor (fig. 2). En 10 de los grupos se observaron diferencias considerables en el efecto placebo (definidas como una diferencia mínima del 5%) que favorecían al ensayo homeopático, mientras que en 9 de los grupos favorecían a los ensayos convencionales.

En promedio, $1,6 \pm 1,3$ ensayos homeopáticos mostraron un mayor efecto placebo que los ensayos convencionales equivalentes. Esto apenas supera la cifra de 1,5 ensayos esperada según la hipótesis nula. En consecuencia, no se observaron diferencias en el efecto placebo ($p = 0,39$).

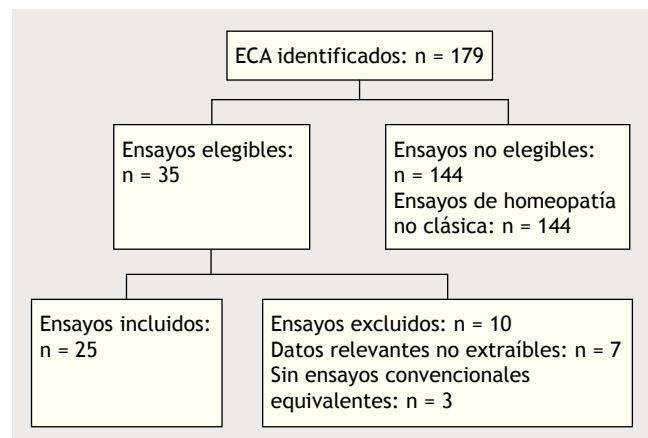


Figura 1 Esquema de la selección de estudios. ECA: ensayos clínicos aleatorizados.

Tabla 1 Ensayos clínicos aleatorizados homeopáticos incluidos

Referencia	Indicación	N ^a	Periodo de observación	Calidad del método	Calidad de la correspondencia	Efecto placebo
McDavid 1994 ¹⁹	Acné común	15/18 ^b	4 meses	Media	Buena	73,3%
Jacobs 2001 ²⁰	Otitis media aguda	39/39	5 días	Alta	Buena	69,2%
Siebenwirth 2002 ²¹	Dermatitis atópica	14/14	12 semanas	Media	Buena	14,5%
Jacobs 2005 ²²	TDA	21/21	18 semanas	Alta	Aceptable	12,4%
Weatherley-Jones 2004 ²³	Síndrome de fatiga crónica	43/50	7 meses	Alta	Buena	7,3%
Jacobs 2000 ^{14,24}	Diarrea infantil	52/57	5 días	Alta	Aceptable	39,5%
Jacobs 1994 ^{14,25}	Diarrea infantil	41/44	5 días	Alta	Aceptable	30,9%
Jacobs 1993 ^{14,26}	Diarrea infantil	17/17	5 días	Alta	Aceptable	45,5%
Bonne 2003 ²⁷	Trastorno de ansiedad	20/22	5 semanas	Media	Buena	33,6%
Carlini 1987 ²⁸	Insomnio	15/19 ^b	45 días	Media	Aceptable	66,7%
Straumsheim 2000 ²⁹	Migraña	33/36 ^b	3 meses	Media	Buena	32,7%
Walach 1997 ³⁰	Migraña	37/37	12 semanas	Alta	Aceptable	8,3%
Whitmarsh 1997 ³¹	Migraña	30/31	3 meses	Media	Buena	16,5%
Brigo 1987 ^{32,33}	Cefalea	30/30	8-16 semanas	Media	Buena	20,2%
Jacobs 2005 ³⁴	Falta de estrógenos	27/27	12 meses	Alta	Buena	9,2%
Thompson 2005 ⁵	Falta de estrógenos	25/25	4-16 semanas	Alta	Buena	14,8%
Chapman 1994 ³⁵	Síndrome premenstrual	19/21	1-2 ciclos	Alta	Buena	47,4%
Yakir 1994 ^{36,37}	Síndrome premenstrual	8/10	3 meses	Media	Buena	10,5%
De Lange de Klerk 1994 ³⁸	Infección de vías respiratorias altas	84/84	12 meses	Alta	Buena	25,0%
Fisher 2001 ³⁹	Artritis reumatoide	58/112	3 meses	Media	Buena	23,4%
Gibson 1980 ⁴⁰	Artritis reumatoide	21/23	3 meses	Media	Buena	0,9%
Andrade 1991 ⁴¹	Artritis reumatoide	16/21	6 meses	Media	Buena	25,0%
Kainz 1996 ⁴²	Verruga común	30/33	8 semanas	Media	Buena	3,3%
Lökken 1995 ⁴³	Extracción muela juicio	24/24	3 días	Alta	Aceptable	80,0%
Kuzeff 1998 ⁴⁴	Bienestar	18/18 ^b	1 semana	Media	Aceptable	2,4%

TDA: trastorno por déficit de atención con hiperactividad.
^aNúmero de pacientes analizados/incluidos.
^bNúmero de pacientes no extraíbles de forma no ambigua.

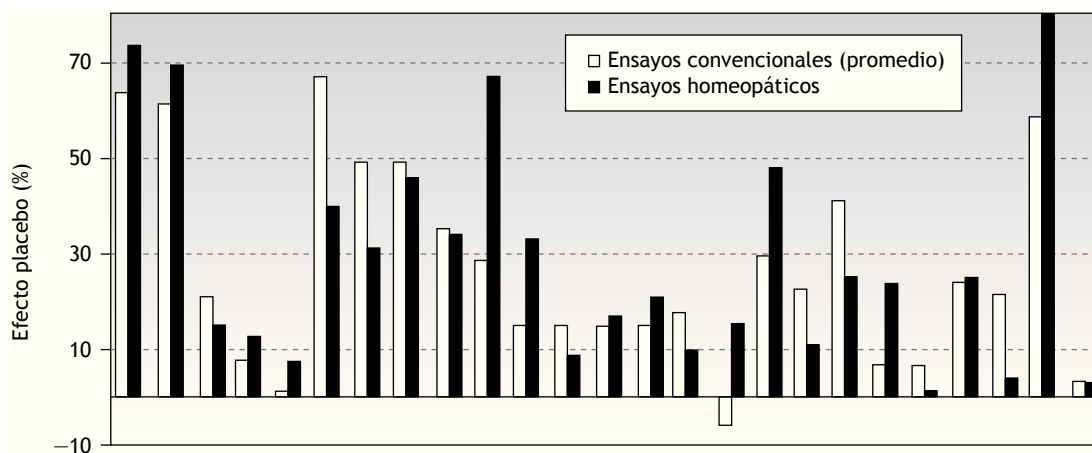


Figura 2 Efecto placebo en 25 grupos de ensayos clínicos aleatorizados equivalentes de homeopatía clásica y medicina convencional.

Si el análisis no se hubiera basado principalmente en grupos de ensayos equivalentes sino en patologías equivalentes, al contar el número de ensayos convencionales con un efecto placebo menor que el de los ensayos homeopáticos equivalentes sobre la misma patología, se habría obtenido un resultado prácticamente idéntico.

Ninguno de los análisis de subgrupos mostró tampoco diferencias notables en el efecto placebo entre los ECA homeopáticos y convencionales (tabla 2). En los ensayos homeopáticos, el efecto placebo tendió a ser mayor en los adultos y en las personas con enfermedades crónicas, pero los valores de p correspondientes estuvieron considerable-

Tabla 2 Análisis de subgrupos

Subgrupo	N.º de grupos de ensayos equivalentes	Magnitud del efecto	p
Sólo pacientes pediátricos*	6	0,83	0,21
Sólo pacientes adultos*	10	1,90	0,33
Enfermedades crónicas	19	1,84	0,22
Enfermedades agudas	5	0,80	0,24
Ensayos que evaluaron el dolor	7	2,00	0,18
Ensayos de duración 12 semanas	12	1,67	0,70
20 pacientes en los 4 ensayos	12	1,67	0,70
Alta calidad en la metodología	12	1,37	0,65
Alta calidad en la correspondencia	17	1,77	0,28

*Excluye ensayos con poblaciones mixtas de pacientes adultos y pediátricos.

mente por encima del nivel del 2,5%. Lo mismo ocurrió en los ensayos en los que el dolor fue el criterio de valoración principal.

Discusión

A nuestro entender, este estudio representa el primer intento sistemático de comparar el efecto placebo de los tratamientos homeopáticos y convencionales. Nuestro estudio no muestra ningún indicio de que el efecto placebo sea mayor, en general, en los ECA de homeopatía clásica que en la medicina convencional normalizada. Como resultado, no podemos apoyar la hipótesis que los ECA de homeopatía tengan una menor potencia estadística debido a una presunción excesivamente optimista del efecto placebo. Esto no significa, sin embargo, que todos los ECA de homeopatía clásica cuenten con una potencia estadística adecuada ni que la homeopatía clásica sea un tratamiento de placebo.

Dichas conclusiones estarían fuera del ámbito de nuestro análisis.

La hipótesis de Walach no se formuló originalmente sólo para la homeopatía, sino para una amplia gama de procedimientos de medicina complementaria y alternativa. Hasta donde sabemos, nuestro estudio es el primero en abordar esta hipótesis en el contexto de la homeopatía clásica. No obstante, sí ha sido investigado en la acupuntura: varios ECA indican que un tratamiento de acupuntura individualizado tiene mayores efectos sobre la salud que un tratamiento convencional estándar, y lo mismo ocurre con la acupuntura simulada. Estos estudios incluyen los ensayos de acupuntura a gran escala realizados en Alemania sobre migraña⁴⁵, artrosis de la rodilla⁴⁶ y dolor en la parte baja de la espalda⁴⁷. Los tratamientos estándar fueron complejos en estos estudios, pero la mayoría de sus componentes ya habían sido confirmados como más eficaces que el placebo. En consecuencia,

se puede concluir que la acupuntura simulada (placebo) tiene un mayor efecto que un placebo convencional para la misma enfermedad.

Este tipo de estudios es raro en la homeopatía. Sólo conocemos 2 ECA en los que se investigaron de forma sistemática los efectos contextuales en la homeopatía, y en ninguno de ellos se comparó directamente el efecto placebo entre la medicina homeopática y la medicina convencional. El ECA de Steinsbekk comparó 4 grupos de pacientes con infección de vías respiratorias altas⁴⁸⁻⁵⁰. El estudio fundamental fue un ensayo controlado con placebo de 3 medicamentos homeopáticos distintos, elegidos individualmente por los propios pacientes basándose en una lista de síntomas predefinidos. Los controles fueron 2 grupos, que recibieron un tratamiento homeopático clásico suministrado por un homeópata certificado y un tratamiento de rutina sin medicación homeopática, respectivamente. De acuerdo con la puntuación de la escala global de gravedad de la enfermedad utilizada, no hubo diferencias entre los principios activos homeopáticos elegidos por los pacientes y el placebo en este ensayo, lo que sugiere la ausencia de un efecto específico del medicamento homeopático. Sin embargo, los resultados del grupo de homeopatía clásica fueron significativamente mejores que los del grupo que recibió el tratamiento convencional, lo que sugiere efectos contextuales considerables del tratamiento de homeopatía clásica.

En un estudio similar, Fisher asignó aleatoriamente 75 pacientes con dermatitis a 4 grupos de tratamiento⁵¹. Dos de los grupos formaron un ECA doble ciego controlado con placebo de homeopatía clásica. El tercer grupo recibió tratamiento homeopático abierto con el principio activo homeopático elegido por el paciente y el último grupo se utilizó como control en lista de espera. En este ensayo, la población de pacientes fue reducida, lo que limitó bastante la interpretación de los resultados. Éstos, no obstante, parecen contradecir los resultados de Steinsbekk: la mayor mejoría se observó en el grupo de tratamiento estándar y la menor en el grupo del principio activo abierto.

Aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas y las tasas de retiradas variaron notablemente (la menor en el control de lista de espera), esto cuestiona la hipótesis de que el tratamiento homeopático adicional tiene efectos contextuales beneficiosos.

Varias revisiones sistemáticas y metaanálisis han estudiado en profundidad los efectos en los grupos de placebo de los ensayos clínicos de medicamentos convencionales, y los datos extraídos pueden servir como validación externa de nuestros resultados. Por ejemplo, Cho et al observaron que la respuesta media al placebo en ensayos del síndrome de fatiga crónica era sorprendentemente baja, del 19,6%⁵², un cálculo que fue incluso superior al nuestro (7,9, 16,7 y 21,6% para los ensayos convencionales y 7,3% para el ensayo homeopático). En general, sin embargo, los datos de estas revisiones no fueron directamente comparables a los nuestros, debido simplemente a que el efecto placebo se definió con escalas distintas. Por ejemplo, Macedo et al observaron un efecto placebo medio del 21%⁵³, pero lo definieron como el número de pacientes que presentó una mejoría y no puede compararse con nuestros datos, en los que el efecto placebo se definió como el porcentaje de mejoría en una escala continua. Las principales conclusiones de todas estas revisiones fueron que el efecto placebo varía considerablemente en

distintas patologías, y que el diseño del estudio y el tipo de intervención son los principales factores que afectan a la magnitud del efecto placebo. Esta conclusión también valida nuestro estudio, que fue diseñado para controlar estos factores mediante la correspondencia.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, un tamaño de muestra bastante reducido, ya que sólo se incluyeron 25 ECA; la potencia estadística de nuestra comparación es pequeña y es posible que se hayan pasado por alto efectos relevantes. Hay varios factores más que podrían haber reducido aún más esta potencia estadística. Por ejemplo, no se puede excluir la posibilidad que una baja calidad de la correspondencia haya afectado a nuestros resultados. Al intentar establecer una correspondencia entre los ensayos convencionales y los homeopáticos, observamos diferencias notables en el diseño de los estudios incluso para el mismo diagnóstico. Esto incluyó la duración y la intensidad del tratamiento, la duración y la gravedad de las enfermedades, la distribución por edad y sexo, la comorbilidad, los criterios de valoración elegidos, la autorización de tratamientos concomitantes y la duración del seguimiento.

La heterogeneidad de los ensayos nos obligó a realizar más concesiones de las previstas en el proceso de correspondencia, lo que hizo que los efectos placebo extraídos fueran menos comparables. Por otra parte, la mayoría de los ensayos incluidos (tanto homeopáticos como convencionales) fueron pequeños e incluyeron un número muy reducido de pacientes en los grupos de placebo. Por tanto, los efectos placebo extraídos fueron bastante ambiguos, lo que también afectó a la variabilidad de los resultados y a la potencia estadística de nuestro estudio.

La mayor limitación procede del cálculo del propio efecto placebo. Definimos el efecto placebo como el porcentaje de mejoría frente al inicio del estudio, pero esta definición fue bastante arbitraria y tuvo como finalidad asegurar la medición de todos los efectos con la misma escala, independientemente del criterio de valoración elegido. Los cambios porcentuales, sin embargo, son extremadamente sensibles al denominador (en nuestro estudio, el valor al inicio del estudio). En nuestro estudio, pusimos un gran empeño en establecer la correspondencia entre estudios de pacientes con afecciones y valores iniciales similares. En consecuencia, los efectos placebo extraídos no deben interpretarse de forma generalizada, sino sólo en el contexto de los grupos de estudios establecidos.

Nuestra valoración de la calidad metodológica difiere de la de otros autores. Shang¹⁷, por ejemplo, asignó una calidad media (utilizó el término “baja calidad”) al primer ensayo de Jacob sobre diarrea infantil^{14,26}. Sin embargo, los procedimientos de aleatorización y enmascaramiento de este estudio fueron idénticos a los de los ensayos posteriores^{24,25} del mismo autor sobre el mismo tema, lo que nos convenció para considerar que este ensayo tenía una alta calidad metodológica. Este tipo de desviaciones en la valoración de la metodología de un ensayo son frecuentes para los ensayos homeopáticos, tal como demostró Rutten⁵⁴ al comparar las valoraciones correspondientes de varios meta-análisis.

La hipótesis de Walach no es la única teoría que intenta explicar por qué pueden haber fracasado los ECA de homeopatía clásica controlados con placebo. Otros autores sostienen que los homeópatas necesitan con frecuencia realizar

varios intentos hasta encontrar el medicamento idóneo. Por tanto, el problema en los ensayos homeopáticos sería la elección incorrecta de un medicamento individualizado que no provoque la reacción deseada. Nuestro estudio, sin embargo, no aborda este punto y, por tanto, debe interpretarse simplemente como una prueba de la hipótesis de Walach y no como un análisis exhaustivo del motivo del fracaso de los ECA homeopáticos controlados con placebo.

Es evidente la necesidad de realizar más estudios acerca de la eficacia de la homeopatía clásica y, en particular, ensayos con un diseño que permita diferenciar los efectos del tratamiento como específicos e inespecíficos (contextuales). Hay teorías que apuntan a que estos efectos no son aditivos, sino que se entrelazan, de forma similar a lo que describe la teoría del entrelazamiento cuya aplicación práctica es la física cuántica^{55,56}. Las publicaciones científicas actuales hacen énfasis en que estamos lejos de comprender con claridad el fenómeno de los efectos específicos e inespecíficos, y que es necesaria una terminología específica para describirlos^{1,55}. Aunque el efecto placebo no parece variar de forma constante y, por lo mismo, significativa en los ensayos de medicina homeopática y convencional, el efecto placebo tal como lo conocemos dista mucho de ser un parámetro medible. Su idoneidad para evaluar la eficacia de los tratamientos puede ser limitada.

Conflicto de intereses

Rainer Lütke es empleado de la Karl and Veronica Carstens-Foundation, una organización sin ánimo de lucro dedicada a la investigación en homeopatía y medicina natural. Tobias Nuhn y Max Geraedts declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

Agradecimientos

Tobias Nuhn recibió apoyo de la Karl and Veronica Carstens-Foundation, Essen, Alemania.

Bibliografía

1. Moerman D. Meaning, medicine and the “placebo effect”. Cambridge: Cambridge University Press; 2002.
2. Starfield B, Wray C, Hess K. The influence of patient-practitioner agreement on outcome of care. *Am J Public Health*. 1981; 71:127-31.
3. Witt CM, Lütke R, Baur R, Willich SN. Homeopathic medical practice: long-term results of a cohort study with 3981 patients. *BMC Public Health*. 2005;5:115.
4. Uexküll von T. “Psychosomatische Medizin” Modelle ärztlichen Denkens und Handelns. München, Jena: Urban&Fischer; 2003.
5. Thompson E, Oxon B, Montgomery A, Douglas D, Reilly D. A pilot, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of individualized homeopathy for symptoms of estrogen withdrawal in breast cancer survivors. *J Altern Complement Med*. 2005; 11:13-20.
6. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a followup national survey. *J Am Med Assoc*. 1998;280:1569-75.

7. Thomas K, Coleman P. Use of complementary or alternative medicine in a general population in Great Britain. Results from the national omnibus survey. *J Public Health (Oxf)*. 2004;26:152-7.
8. Thomas KJ, Nicholl JP, Coleman P. Use and expenditure on complementary medicine in England: a population based survey. *Complement Ther Med*. 2001;9:2-11.
9. Härtel U, Volger E. Inanspruchnahme und Akzeptanz klassischer Naturheilverfahren und alternativer Heilmethoden in Deutschland – Ergebnisse einer repräsentativen Bevölkerungsstudie. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2004;11:327-34.
10. Haidinger G, Gredler B. Bekanntheitsgrad, Anwendungshäufigkeit und Erfolg alternativer Heilmethoden in Österreich – Ergebnisse einer Bevölkerungsbefragung. *Offentl Gesundheitswes*. 1988;50:9-12.
11. Hanssen B, Grimsgaard S, Launso L, Fonnebo V, Falkenberg T, Rasmussen NK. Use of complementary and alternative medicine in the Scandinavian countries. *Scand J Prim Health Care*. 2005;23:57-62.
12. Linde K, Clausius N, Ramírez G, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? - a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet*. 1997;350:834-43.
13. Ernst E. Homeopathic prophylaxis of headaches and migraine? a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 1999;18:353-7.
14. Jacobs J, Jonas WB, Jiménez-Perez M, Crothers D. Homeopathy for childhood diarrhea: combined results and metaanalysis from three randomized, controlled clinical trials. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:229-34.
15. Lütke R, Hacke D. Zur Wirksamkeit des homöopathischen Arzneimittels *Arnica montana*. *Wien Med Wochenschr*. 2005;155:482-90.
16. Lütke R, Rutten AL. The conclusions on the effectiveness of homeopathy highly depend on the set of analyzed trials. *J Clin Epidemiol*. 2008;61:1197-204.
17. Shang A, Huwiler-Muntener K, Nartey L, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet*. 2005;366:726-32.
18. Walach H. Das Wirksamkeitsparadox in der Komplementärmedizin. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2001;8:193-5.
19. McDavid GM. The homeopathic treatment of acne [dissertation]. Durban, South Africa: Technikon Natal; 1994.
20. Jacobs J, Springer DA, Crothers D. Homeopathic treatment of acute otitis media in children: a preliminary randomized placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;177-83.
21. Siebenwirth J. A randomized, placebo controlled, double-blind study testing the effectiveness of classical homeopathic therapy of atopic dermatitis (AD). En: Walach H, editor. *Future directions and current issues of research in homeopathy*. Freiburg; 2002.
22. Jacobs J, Williams A, Girard C, Njike V, Katz D. Homeopathy for attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomised-controlled trial. *J Altern Complement Med*. 2005;11:799-806.
23. Weatherley-Jones E, Nicholl JP, Thomas KJ, et al. A randomised, controlled, triple-blind trial of the efficacy of homeopathic treatment for chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res*. 2004;56:189-97.
24. Jacobs J, Jiménez LM, Malthouse S, et al. Homeopathic treatment of acute childhood diarrhea results from a clinical trial in Nepal. *J Altern Complement Med*. 2000;6:131-9.
25. Jacobs J, Jiménez LM, Gloyd SS, Gale JL, Crothers D. Treatment of acute childhood diarrhea with homeopathic medicine: a randomized clinical trial in Nicaragua. *Pediatrics*. 1994;93:719-25.
26. Jacobs J, Jiménez LM, Gloyd S, Carares FE, Gaitan MP, Crothers D. Homeopathic treatment of acute childhood diarrhoea – a randomized clinical trial in Nicaragua. *Br Homeopath J*. 1993;82:83-6.
27. Bonne O, Shemer Y, Goralí Y, Katz M, Shalev AY. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of classical homeopathy in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;64:282-7.
28. Carlini EA, Braz S, Landfranco RP. Efeito hipnótico de medicação homeopática e do placebo – Avaliação pela técnica de “duplo-cego” e “cruzamento”. *Rev Assoc Med Bras*. 1987;33:83-8.
29. Straumsheim P, Borchgrevink C, Mowinckel P, Kierulf H, Hafslund O. Homeopathic treatment of migraine: a double blind, placebo controlled trial of 68 patients. *Br Homeopath J*. 2000;89:4-7.
30. Walach H, Haeusler W, Lowes T, et al. Classical homeopathic treatment of chronic headaches. *Cephalalgia*. 1997;17:119-26.
31. Whitmarsh T, Coleston-Shields DM, Steiner TJ. Double-blind randomised placebo-controlled study of homeopathic prophylaxis of migraine. *Cephalalgia*. 1997;17:600-4.
32. Brigo B, Serpelloni G. Homeopathic treatment of migraines – a double-blind controlled study of sixty cases (homeopathic remedy versus placebo). *Berlin J Res Hom*. 1991;1:98-106.
33. Brigo B. Le traitement homéopathique de la migraine – Une étude de 60 cas contrôlé en double aveugle – Remède homéopathique vs placebo. In *42nd Congress of LMHI*. 1987.
34. Jacobs J, Herman P, Heron K, Olsen S, Vaughters L. Homeopathy for menopausal symptoms in breast cancer survivors: a preliminary randomized controlled trial. *J Altern Complement Med*. 2005;11:21-7.
35. Chapman EH, Angelica J, Spitalny G, Strauss M. Results of a study of the homeopathic treatment of PMS. *J Am Inst Homeopath*. 1994;87:14-21.
36. Yakir M, Kreitler S, Oberbaum M, Bzizinsky A, Vithoulkas G, Bentwich Z. Homeopathic treatment of premenstrual syndrome – a pilot study. In *8th GIRI Meeting*. Jerusalem, Israel. 1994.
37. Yakir M, Kreitler S, Brzezinski A, Vithoulkas G, Oberbaum M, Bentwich Z. Effects of homeopathic treatment in women with premenstrual syndrome – a pilot study. *Brit Hom J*. 2001;90:148-53.
38. De Lange-de-Klerk ESM, Blommers J, Kuik DJ, Bezemer PD, Feenstra L. Effects of homeopathic medicines on daily burden of symptoms in children with recurrent upper respiratory tract infections. *BMJ*. 1994;309:1329-32.
39. Fisher P, Scott DL. A randomized controlled trial of homeopathy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2001;40:1052-5.
40. Gibson RG, Gibson SLM, MacNeill AD, Buchanan WW. Homeopathic therapy in rheumatoid arthritis – evaluation by double-blind clinical therapeutic trial. *Br J Clin Pharmacol*. 1980;9:453-9.
41. Andrade LEC, Ferraz MB, Atra E, Castro A, Silva MSM. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of homeopathy in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1991;20:204-8.
42. Kainz JT, Kozel G, Haidvogel M, Smolle J. Homeopathic versus placebo therapy of children with warts on the hands – a randomized, double-blind clinical trial. *J Dermatol*. 1996;193:318-20.
43. Lökken P, Straumsheim PA, Tveiten D, Skjelbred P, Borchgrevink CF. Effect of homeopathy on pain and other events after acute trauma: placebo controlled trial with bilateral oral surgery. *BMJ*. 1995;310:1439-42.
44. Kuzeff RM. Homeopathy, sensation of well-being and CD4-levels – a placebo-controlled, randomized trial. *Complement Ther Med*. 1998;6:4-9.
45. Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, et al. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. *Lancet Neurol*. 2006;5:310-6.
46. Scharf HP, Mansmann U, Streitberger K, et al. Acupuncture and knee osteoarthritis: a three-armed randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:12-20.

47. Haake M, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. German acupuncture trials (GERAC) for chronic low back pain: randomized, multicenter, blinded, parallel-group trial with 3 groups. *Arch Intern Med*. 2007;167:1892-8.
48. Steinsbekk A, Bentzen N, Fonnebo V, Lewith G. Self treatment with one of three self selected, ultramolecular homeopathic medicines for the prevention of upper respiratory tract infections in children. A double-blind randomized placebo controlled trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59:447-55.
49. Steinsbekk A, Lewith G, Fonnebo V, Bentzen N. An exploratory study of the contextual effect of homeopathic care. A randomised controlled trial of homeopathic care vs. self-prescribed homeopathic medicine in the prevention of upper respiratory tract infections in children. *Prev Med*. 2007;45:274-9, discussion 280-1.
50. Steinsbekk A, Fonnebo V, Lewith G, Bentzen N. Homeopathic care for the prevention of upper respiratory tract infections in children: a pragmatic, randomised, controlled trial comparing individualised homeopathic care and waiting-list controls. *Complement Ther Med*. 2005;13:231-8.
51. Fisher P, McCarney R, Hasford C, Vickers A. Evaluation of specific and non-specific effects in homeopathy: feasibility study for a randomised trial. *Homeopathy*. 2006;95:215-22.
52. Cho HJ, Hotopf M, Wessely S. The placebo response in the treatment of chronic fatigue syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Psychosom Med*. 2005;67:301-13.
53. Macedo A, Banos JE, Farre M. Placebo response in the prophylaxis of migraine: a meta-analysis. *Eur J Pain*. 2008;12:68-75.
54. Rutten AL, Stolper CF. The 2005 meta-analysis of homeopathy: the importance of post-publication data. *Homeopathy*. 2008;97:169-77.
55. Linde K. Der spezifische placeboeffekt. *Bundesgesundheitsblatt*. 2006;49:729-35.
56. Milgrom L. Are randomized controlled trials (RCTs) redundant for testing the efficacy of homeopathy? A critique of RCT methodology based on entanglement theory. *J Altern Complement Med*. 2005;11:831-8.