

¿Los efectos clínicos de la homeopatía son efectos placebo?

Estudio comparativo de ensayos con control de placebo de la homeopatía y alopátia

Aijing Shang, Karin Huwiler-Müntener, Linda Nartey, Peter Jüni, Stephan Dörig, Jonathan A. C. Sterne, Daniel Pewsner, Matthias Egger,

Lancet 2005; 366: 726–32
See [Comment](#) page 691

Resumen

Antecedentes. La Homeopatía se usa ampliamente, pero los efectos específicos de los remedios homeopáticos parecen inverosímiles. Los sesgos en la conducta y el reporte de experimentos son una posible explicación para los resultados positivos de ensayos de homeopatía y de medicina convencional. Nosotros analizamos ensayos de homeopatía y de medicina convencional y estimamos el efecto del tratamiento en los ensayos con menor probabilidad de ser afectados por sesgos.

Métodos. Fueron identificados ensayos homeopáticos con control de placebo a través de una búsqueda bibliográfica que cubrió 19 bases de datos electrónicas, listas de referencias de artículos relevantes y consultas con expertos. Se seleccionaron al azar ensayos de medicina convencional equivalentes a ensayos homeopáticos para el tipo de enfermedad y de resultados del Cochrane Controlled Trials Register (1, 2003). Se extrajeron los datos por duplicado y los resultados fueron codificados para que las proporciones de desigualdades menores a 1 indiquen beneficio. Se asumió que la calidad metodológica más alta la tuvieron los experimentos descritos como doble-ciego con la adecuada aleatoriedad. Se examinaron los efectos del sesgo en *funnel plots* y modelos de meta-regresión.

Resultados. Se analizaron 110 ensayos de homeopatía y 110 ensayos de medicina convencional. El tamaño medio del estudio fue de 65 participantes (rango de 10 a 1573). Fueron de alta calidad 21 ensayos de homeopatía (19%) y nueve (8%) de medicina convencional. En ambos grupos, los ensayos más pequeños y aquellos de más baja calidad mostraron efectos más beneficiosos del tratamiento que los ensayos más grandes y de calidad superior. Cuando el análisis se restringió a ensayos grandes de mayor calidad, la proporción de desigualdades (*odds ratio*) fue de 0,88 (95% CI 0,65-1,19) para la homeopatía (ocho ensayos) y 0,58 (0,39-0,85) para la medicina convencional (seis ensayos).

Interpretación. Los sesgos están presentes en ensayos con control de efecto placebo en la homeopatía y en la medicina convencional. Cuando estos sesgos fueron considerados en el análisis, había poca evidencia que sostuviera un efecto específico de remedios homeopáticos, pero muy buena evidencia para efectos específicos de intervenciones convencionales. Este hallazgo es compatible con la noción que los efectos clínicos de la homeopatía son efectos placebo.

Introducción

La homeopatía es una terapia alternativa o complementaria usada ampliamente, aunque controversial¹⁻³. La premisa básica es que lo similar cura a lo similar (*similia similibus curentur*), es decir que las enfermedades pueden ser tratadas por sustancias que producen las mismas señales y síntomas en un individuo saludable^{4,5}. La preparación de remedios involucra la dilución en serie, normalmente a una magnitud que no permanece ninguna molécula de la sustancia original, y una agitación vigorosa entre las diluciones (la potenciación). Durante este proceso se cree que la información de la sustancia es transferida diluida al solvente⁶, lo que a la luz del conocimiento actual parece

inverosímil. Muchas personas asumen por consiguiente que cualquier efecto de la homeopatía se debe a efectos placebo no específicos⁷. Los sesgos en los procedimientos y en el reporte de los ensayos es una posible explicación para los resultados positivos en ensayos con control de placebo de la homeopatía y la alopátia (medicina convencional)^{8,9}. El sesgo de la publicación se define como la publicación preferencial y más rápida de ensayos con resultados estadísticamente significativos y beneficiosos que de ensayos sin resultados significativos¹⁰. La calidad metodológica baja de muchos ensayos es otra fuente importante de sesgos¹¹. Estos sesgos probablemente afectan más a los ensayos pequeños que a

Department of Social and Preventive Medicine, University of Berne, Berne, Switzerland (A Shang MD, K Huwiler-Müntener MD, L Nartey MD, P Jüni MD, S Dörig, D Pewsner MD, Prof M Egger MD); Medical Research Council Health Services Research Collaboration, Department of Social Medicine, University of Bristol, Bristol, UK (P Jüni, J A C Sterne PhD, Prof M Egger); Department of Pharmacology, University of Zürich, Zürich, Switzerland (S Dörig); and Practice Brückfeld, MediX General Practice Network, Berne, Switzerland (D Pewsner)

Correspondence to: Prof Matthias Egger, Department of Social and Preventive Medicine, University of Berne, Berne, Switzerland egger@ispm.unibe.ch

los grandes; cuanto más pequeño es un estudio, mayor es el efecto del tratamiento necesario para que los resultados sean estadísticamente significativos, mientras que los estudios grandes tienen más probabilidades de ser de alta calidad metodológica y se publican aún cuando los resultados son negativos.

Examinamos los efectos de la homeopatía y de la medicina convencional observados en ensayos equivalentes con control de placebo, evaluamos la calidad del ensayo, la probabilidad de publicación y los sesgos relacionados, y estimamos los resultados de los ensayos grandes que fueron menos afectados por tales sesgos.

Métodos

Búsqueda de la literatura y fuentes de datos

Actualizamos una amplia búsqueda anterior de ensayos de homeopatía con control de placebo que cubrió las publicaciones anteriores a agosto de 1995¹². Investigamos 19 bases de datos electrónicas, incluyendo registros homeopáticos y de medicina complementaria especializados, cubriendo el período de 1995 a enero de 2003: MEDLINE, Pre-MEDLINE, EMBASE, DARE, CCTR, CDSR, CINAHL, AMED, MANTIS, Toxline, PASCAL, BIOL, Science, Citation Index, CISCAM, British Homeopathy Library, la página Homeopathy Abstract, la biblioteca Homeopática HomInform, NCCAM, y SIGLE. Las condiciones de la búsqueda en MEDLINE fueron (homoeop* OR homeop* OR homeopathy (MeSH)) y (placebo* OR placebos (MeSH) OR placebo effects (MeSH) OR Sharm). La búsqueda de términos para las otras bases de datos fue la misma. Nosotros también verificamos las listas de referencias de artículos relevantes, incluso las revisiones y meta-análisis de intervenciones homeopáticas, y contactamos a los expertos en la especialidad. No hubo ninguna restricción de idioma.

Buscamos en el Cochrane Controlled Trials Register para identificar los ensayos con control de placebo de la medicina convencional. Esta base de datos bibliográfica de ensayos controlados es mantenida por la Cochrane Collaboration. Como parte de un esfuerzo internacional por investigar sistemáticamente las revistas de salud mundiales y otras fuentes de información, la colaboración ha combinado los resultados de las búsquedas electrónicas y a mano para crear una base de datos completa de investigaciones¹³. Nosotros investigamos el número 1 de 2003 del Cochrane Controlled Trials Register que incluyó 353.809 referencias bibliográficas.

Selección de estudios

Definimos a priori los mismos criterios de inclusión y exclusión para los ensayos de homeopatía y de medicina convencional.

El criterio de inclusión fue: que el ensayo fuera controlado y de tratamientos o medidas preventivas con resultados clínicos; que tuvieran un diseño de grupo paralelo con control por placebo; que hubiera asignación al azar o cuasi-azar al grupo de tratamiento y al de placebo; y que hubiera un informe escrito (por ejemplo: artículo de revista, resumen, tesis, conferencia, informe inédito, capítulo de libro, monografía) con datos suficientes para permitir el cálculo de las proporciones de desigualdades.

Excluimos los ensayos homeopáticos llamados "provings" en los que se proporcionan sustancias a individuos sanos para evaluar sus efectos, los ensayos cruzados y los ensayos clínicos de un solo paciente (N-of-1).

Procedimientos

Utilizamos criterios especificados con anticipación para identificar resultados a incluir en los análisis. La primera opción fue la medida del resultado principal, definida como el resultado usado para calcular el tamaño de la muestra. Si no se había especificado ningún resultado principal, seleccionamos otros resultados, en este orden: la valoración de los pacientes sobre la mejora global; la valoración de los médicos sobre la mejora global; y otras medidas del resultado más relevante clínicamente (por ejemplo, la ocurrencia o duración de una enfermedad).

Los resultados se seleccionaron al azar cuando varios fueron considerados igualmente pertinentes. Para cada ensayo homeopático identificamos ensayos equivalentes de medicina convencional en los que los pacientes tuvieran un desorden similar y evaluamos los resultados. Usamos números aleatorios generados por computadora para seleccionar uno de varios ensayos elegibles de medicina convencional. Se seleccionaron los resultados y se compararon los ensayos sin conocimiento de los resultados de los mismos.

Usamos una base de datos que cubriera la información descriptiva sobre el ensayo y estudio de la población, la intervención, la medición del resultado y la calidad del ensayo. Los datos fueron extraídos independientemente por dos observadores, y las diferencias fueron resueltas por consenso.

Las intervenciones homeopáticas se definieron como clásica, clínica, compleja, o como isopática. La homeopatía clásica se definió como la toma de un amplio historial clínico homeopático, seguida por la prescripción de un solo remedio individualizado, posiblemente con el cambio subsecuente de remedio en respuesta al cambio de síntomas.

Las intervenciones fueron clasificadas como homeopatía clínica si todos los pacientes recibieron un remedio único e idéntico y no fue registrada la historia clínica.

La homeopatía compleja fue definida como la que prescribe una mezcla de varios remedios diferentes. Las intervenciones fueron clasificadas como isopáticas si fue usado el agente que se consideró como la causa del desorden (por ejemplo, el polen en la polinosis). Las indicaciones para el tratamiento fueron clasificadas como aguda, crónica, prevención primaria o profiláctica (las intervenciones con la intención de prevenir la ocurrencia de un desorden o complicación). La duración del seguimiento fue medida en semanas desde el inicio del tratamiento a la evaluación de los resultados.

La evaluación de la calidad de los estudios se concentró en tres dominios clave de validez interna^{11,14}: aleatoriedad (generación de la secuencia de asignación y la ocultación de la asignación), enmascaramiento (de pacientes, terapeutas, y asesores del resultado), y análisis de los datos (por intención del tratamiento u otro). Para la generación de la secuencia de asignación se clasificaron como válidos los siguientes métodos: tablas de números aleatorios, números aleatorios generados por computadora, minimización, arrojar monedas, mezclar cartas y el uso de bolillero. Para la ocultación de asignación se clasificaron como válidos los siguientes métodos: sobres de asignación opacos, sellados y numerados secuencialmente, aleatoriedad central, envases de drogas codificados preparados independientemente y de apariencia idéntica y sistemas de aleatoriedad computarizados in-situ. Fue asumido el análisis por intención del tratamiento si el número informado de participantes aleatorizados y el número de análisis fueron idénticos. Las descripciones de otros métodos fueron codificadas como inadecuadas o inciertas, dependiendo de la cantidad de detalle proporcionado. Los ensayos descritos como doble ciego, con métodos adecuados para la generación de la secuencia de asignación y la adecuada ocultación de la asignación, fueron clasificados como los de mayor calidad metodológica.

Análisis gráfico y estadístico

Expresamos los resultados en la escala de proporción de desigualdades (*odds ratio*) y usamos el método descrito por Hasselblad y Hedges¹⁵ para convertir diferencias de resultados continuos a proporciones de desigualdades. Recodificamos los resultados cuando fue necesario, para que las proporciones de desigualdades debajo de 1·0 indicaran un efecto beneficioso del tratamiento en todos los casos. Usamos análisis descriptivos para comparar las características de los ensayos de la homeopatía y de la medicina convencional. Examinamos la heterogeneidad entre ensayos con pruebas de χ^2 normales y calculamos los estadísticos I^2 , los cuales miden la proporción de variación de la estimación del efecto del tratamiento debida a la heterogeneidad entre estudios.¹⁶ Investigamos la

asociación entre el tamaño del estudio y los resultados del ensayo a través de *funnel plots*, trazando las proporciones de desigualdades en el eje horizontal (en escala logarítmica) contra su SE en el eje vertical.¹⁷ El alcance en que se asociaron las variables de nivel de estudio con el logaritmo de las proporciones de desigualdades fue examinado por modelos adecuados de meta-regresión univariable y multivariable.¹⁸ Fueron consideradas las siguientes variables: SE de proporción de desigualdades logarítmica, el idioma de la publicación, indexación de la publicación en MEDLINE, la calidad del ensayo (enmascaramiento, la generación de secuencia de asignación, el ocultamiento de la asignación, análisis por intención de tratamiento), duración del seguimiento y el tema clínico. Para los ensayos homeopáticos, también examinamos si los efectos variaron entre los tipos de homeopatía y tipos de indicaciones (agudo, crónico, prevención primaria, o profilaxis).

Combinamos los efectos del tratamiento de los ensayos más grandes de mayor calidad usando meta análisis estándar de efectos aleatorios, y usamos análisis de meta-regresión para predecir los efectos de tratamientos en ensayos tan grandes como los mayores incluidos en el estudio. Los ensayos con SE en el cuartil más bajo se definieron como los ensayos más grandes. Los resultados se dan como proporciones de desigualdades, las proporciones de proporciones de desigualdades, o coeficientes de asimetría con CI 95%. Las proporciones de proporciones de desigualdades menores a 1·0 corresponden a una proporción de desigualdades menor para ensayos con la característica y por lo tanto hay un mayor beneficio aparente en la intervención. La asimetría del *funnel plot* fue medida por el coeficiente de asimetría: la proporción de las proporciones de desigualdades por el incremento de la unidad en SE del logaritmo de la proporción de desigualdades.¹⁹ Todos los análisis se hicieron con Stata versión 8.2.

Rol de los antecedentes

Los antecedentes no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio; la recolección, análisis, o interpretación de datos; o en la escritura del informe. Los correspondientes autores tuvieron acceso total a todos los datos en el estudio y responsabilidad final para decidir el envío del artículo para la publicación.

Resultados

Identificamos 165 informes potencialmente candidatos de ensayos homeopáticos con control de placebo y excluimos 60 informes. Las razones más comunes para la exclusión fueron la información insuficiente (ausencia del cálculo de las proporciones de desigualdades), diseño inadecuado del estudio, publicación múltiple, e incapacidad para identificar un ensayo similar de medicina

convencional (figura 1). Nosotros incluimos 105 publicaciones que informaron sobre un total de 110 ensayos homeopáticos independientes (webappendix 1) y 110 publicaciones de 110 ensayos análogos de medicina convencional (webappendix 2).

Los temas clínicos estudiados en los pares de ensayos fueron desde infecciones respiratorias a la cirugía y anestesiología (tabla 1). Los resultados de los estudios fueron estrechamente aparejados; se analizaron valoraciones globales de respuesta en 49% de los ensayos homeopáticos y 45% de los ensayos de medicina convencional (tabla 2). La información más detallada de los resultados se da en la webtable. El tamaño medio del estudio fue similar para los dos grupos, con una mediana de alrededor de 65 participantes. En conjunto, el tamaño del estudio fue de diez a 1573 participantes. Entre los ensayos de homeopatía, 48 (44%) fueron de homeopatía clínica, 35 (32%) de homeopatía compleja, 18 (16%) de homeopatía clásica, y ocho (7%) de isopatía. Para los ensayos restantes, la naturaleza de la intervención homeopática fue incierta. Investigaron drogas 101 (92%) de los ensayos de medicina convencional, ocho (7%) la inmunoterapia, y uno una vacuna. Las drogas más frecuentemente probadas fueron los agentes anti inflamatorios no esteroideos (11 ensayos), las drogas antialérgicas (11 ensayos), las drogas viroestáticas (11 ensayos), y antibióticos (siete ensayos).

Se publicaron 53% de ensayos homeopáticos en inglés contra 85% de ensayos de medicina convencional. Se publicaron 50 ensayos de homeopatía en alemán o francés. Los dos grupos de ensayos también difirieron en la proporción publicada en revistas indexadas en MEDLINE. Los dos grupos tenían una calidad metodológica similar respecto de las condiciones de enmascaramiento, la generación de secuencia de asignación, y el análisis según la intención del tratamiento, pero los ensayos homeopáticos tuvieron una mayor proporción en informar adecuadamente la ocultación de asignación de pacientes. Fueron de mayor calidad 21 (19%) ensayos homeopáticos y nueve (8%) de medicina convencional (tabla 2).

La mayoría de las proporciones de desigualdades indicaron un efecto beneficioso de la intervención (figura 2). El rango de SE fue de 0,12 a 1,65 para los ensayos de homeopatía y 0,13 a 1,52 para los de medicina convencional. La heterogeneidad de resultados del ensayo fue menos pronunciado para la homeopatía (heterogeneidad $\chi^2=309$, df, 109, $p<0,0001$) que para la medicina convencional (heterogeneidad $\chi^2=481$, df 109, $p<0,0001$). Esta diferencia es improbable que se deba al azar ($p=0,011$, por test *F*). La proporción de la variación total en las estimaciones de los efectos del tratamiento debido a la heterogeneidad entre estudios (I^2)¹⁶ fue de 65% para la homeopatía y 77% para la medicina convencional.

Los *funnels plots* fueron asimétricos, con los ensayos más pequeños (SE más grande) en la parte más baja del gráfico mostrando mayores beneficios de los efectos del tratamiento que en ensayos más grandes (SE más pequeño, figura 2). En modelos de meta-regresión, la asociación entre SE y los efectos del tratamiento fue similar para los ensayos homeopáticos y de la medicina convencional: los coeficientes de asimetría fueron respectivamente 0,17 (95% CI 0,10-0,32) y 0,21 (0,11-0,40). Por consiguiente, con cada aumento de la unidad en el SE, la proporción de desigualdades disminuye por un factor de 0,17 para la homeopatía y 0,21 para la medicina convencional (tabla 3).

Otras fuentes de heterogeneidad entre los ensayos de homeopatía incluyeron el idioma de publicación (los efectos más beneficiosos estuvieron en ensayos publicados en idiomas distintos al inglés), presencia en el índice MEDLINE (los efectos beneficiosos fueron mayores en ensayos no incluidos en el índice MEDLINE), e indicadores de la calidad del ensayo (los efectos más beneficiosos estuvieron en los ensayos de más baja calidad). Los efectos de estas variables eran generalmente similares para los ensayos de la medicina convencional pero no alcanzó significación estadística (tabla 3).

Había poca evidencia que los efectos del tratamiento variaron según la duración del seguimiento ($p=0,862$ para la homeopatía, $p=0,594$ para la medicina convencional) o el tema clínico ($p=0,660$ para la homeopatía, $p=0,360$ para la medicina convencional) o que los efectos difirieron entre los tipos diferentes de homeopatía ($p=0,636$) o tipo de la indicación ($p=0,487$). En los análisis multivariados, el SE de la proporción de desigualdades logarítmica (coeficiente de asimetría) fue la variable dominante en ambos grupos. Los coeficientes de otras variables, incluso la calidad del estudio, fueron atenuados y resultaron no significativos.

Cuando el análisis se restringió a los ensayos más grandes de mayor calidad metodológica informada, la proporción de desigualdades del meta-análisis de efectos aleatorios fue 0,88 (0,65-1,19) basado en ocho ensayos de homeopatía y 0,58 (0,39-0,85) de seis ensayos de medicina convencional. Del mismo modo, para la predicción de efectos del tratamiento en los ensayos tan grandes como los mayores, la proporción de desigualdades fue de 0,96 (0,73-1,25) para la homeopatía y 0,67 (0,48-0,91) para la medicina convencional.

Discusión

Comparamos los efectos de la homeopatía y de la medicina convencional que se ven en ensayos con control de placebo, examinamos la presencia de sesgos resultantes de métodos inadecuados y publicaciones selectivas y estimamos los resultados en los ensayos afectados por

estos sesgos. Asumimos que los efectos observados en los ensayos homeopáticos con control de placebo podrían ser explicados por una combinación de deficiencia metodológica y su publicación sesgada. Recíprocamente, nosotros postulamos que los mismos sesgos no pudieron explicar los efectos observados en los ensayos con control de placebo comparables de la medicina convencional. Nuestros resultados confirman estas hipótesis: cuando los análisis se restringieron a los ensayos grandes de mayor calidad no había ninguna evidencia convincente que la homeopatía fuera superior al placebo, mientras que para la medicina convencional permanecía un efecto importante. Nuestros resultados, entonces, sostienen la hipótesis que los efectos clínicos de la homeopatía, pero no aquéllos de la medicina convencional, se deben a efectos no específicos por placebo o contexto.

En 1991, Kleijnen y colaboradores²⁰ expresaron que no hay ninguna razón para creer que, comparado con la homeopatía, “la influencia del sesgo de la publicación, malas metodologías, etc., son menores en la medicina convencional.” De hecho, nosotros encontramos que los ensayos homeopáticos tienden a ser de mayor calidad metodológica que los ensayos de medicina convencional, aunque la mayoría de los ensayos de cualquier tipo de medicina sea de calidad baja o incierta. En ambos grupos, los ensayos más pequeños y aquéllos de más baja calidad muestran efectos más beneficiosos del tratamiento que los ensayos más grandes y que los de mayor calidad. La heterogeneidad entre ensayos fue menos pronunciada entre ensayos homeopáticos. Este hallazgo podría esperarse si la heterogeneidad entre ensayos homeopáticos es esencialmente debido a la información parcial y al manejo de ensayos, mientras que en la muestra de medicina convencional los efectos del tratamiento representan una fuente de heterogeneidad adicional relevante. Cuando nosotros discutimos los resultados con practicantes de homeopatía, ellos sostuvieron que la homeopatía clásica y el tratamiento homeopático de desórdenes crónicos, en ensayos con seguimientos largos, rendirían efectos específicos. Consideramos estos puntos en análisis adicionales pero no encontramos ninguna evidencia fuerte que apoye estas hipótesis.

Este estudio comparó directamente la presencia de sesgos y su influencia en la estimación de efectos en ensayos homeopáticos y de medicina convencional. Fueron usadas definiciones idénticas, y los datos fueron extraídos independientemente por dos observadores. La búsqueda de publicaciones homeopáticas fue amplia, y estamos seguros que identificamos un juego casi completo de publicaciones homeopáticas de ensayos con control de placebo. La identificación de estudios inéditos es notoriamente difícil, y probablemente perdimos algunos de estos ensayos. Los ensayos de medicina convencional fueron seleccionados al azar de la mayor base de datos

existente de ensayos clínicos (Cochrane Controlled Trials Register) y se emparejaron cuidadosamente con los ensayos homeopáticos por tema clínico y tipo de resultado.

Las fuentes diferentes de sesgos son difíciles de resolver. En los artículos publicados la calidad metodológica de los ensayos aleatorizados no pudo ser evaluada fiablemente porque la información de aspectos importantes de los métodos estaba incompleta en muchos casos.²¹ De hecho, las deficiencias de los métodos en los ensayos más pequeños que no fueron reportados o no pudieron ser evaluadas por nosotros también podría contribuir a la forma asimétrica del *funnel plot*. Nosotros expresamos en otra oportunidad que el *funnel plot* no sólo debe verse como un medio de detectar sesgos de la publicación, sino también como una herramienta genérica para el examen de efectos en estudios pequeños- la tendencia de los estudios más pequeños a mostrar mayores efectos del tratamiento.²² Si el informe es inadecuado, el tamaño del estudio puede ser una medida más precisa de la calidad del ensayo que las evaluaciones formales. Nosotros consideramos esta posibilidad para modelizar los efectos esperados en ensayos tan grandes como los mayores incluidos en nuestro estudio; nuevamente, encontramos poca evidencia para un efecto homeopático pero evidencia fuerte para la medicina convencional. Otra limitación de nuestro estudio es el enfoque exclusivo sobre los efectos beneficiosos de la homeopatía y de la medicina convencional, en lugar de focalizar sobre beneficios y riesgos. Sin embargo, los ensayos incluidos en el estudio fueron pequeños y sin la posibilidad de revelar efectos adversos poco frecuentes pero importantes. Además, el informe de efectos adversos es inadecuado incluso en ensayos más grandes.²³ Una valoración completa y válida de los efectos adversos probablemente no habría sido posible dentro del contexto de este estudio.

Una revisión anterior que no incluyó un meta análisis, también encontró que los ensayos homeopáticos muestran efectos beneficiosos pero que son de baja calidad metodológica.²⁰ Un meta-análisis realizado por Linde y colaboradores¹² fue basado en una búsqueda bibliográfica extensa, el cual nosotros actualizamos para nuestro estudio, pero no incluyó ensayos de medicina convencional. Estos investigadores concluyeron que sus resultados “no son compatibles con la hipótesis que los efectos clínicos de la homeopatía son completamente debidos al placebo.” Sin embargo, en un análisis posterior más detallado de los mismos datos,²⁴ ellos observaron que los ensayos más rigurosos rindieron efectos de tamaño menor y que su meta-análisis¹² probablemente “al menos sobreestimó los efectos de los tratamientos homeopáticos.” En un estudio separado, el mismo grupo observó que muchos ensayos de medicina complementaria tienen importantes deficiencias metodológicas.²⁵ Finalmente, se halló en un estudio de 23 ensayos homeopáticos, que se

consideraba que eran de alta la calidad metodológica, que los pocos ensayos que plantearon objetivos imparciales fueron todos negativos.²⁶

Nuestro estudio tiene implicancias más allá de la cuestión si los remedios homeopáticos tienen efectos específicos. Primero, un punto importante para tener presente es que muchas revisiones sistemáticas y meta-análisis se basan sobre relativamente pocos ensayos. Los estudios de simulación mostraron que la detección de sesgos es difícil cuando los meta-análisis están basados sobre relativamente pocos ensayos.²² Por ejemplo, para los ocho ensayos de remedios homeopáticos para infecciones agudas del tracto respiratorio superior que están incluidos en nuestra muestra, el efecto del agrupamiento indicó un efecto beneficioso sustancial de la proporción de desigualdades 0,36 [95% CI 0,26-0,50] y esto no fue evidencia convincente de asimetría del *funnel plot*, ni evidencia de que difirió el efecto entre el ensayo clasificado como de mayor calidad y el resto de los ensayos. Tales análisis de sensibilidad podrían sugerir que hay evidencia robusta de que funciona el tratamiento bajo investigación. Sin embargo, los sesgos que prevalecen en estas publicaciones, como se muestra en nuestro estudio, podría promover la conclusión que los resultados no pueden ser confiables. Nosotros consideramos que deben hacerse estudios similares en otros tipos de medicinas complementarias y convencionales. Tales estudios tomarían “fuerza prestada” de un número grande de ensayos y proporcionaría información empírica para ayudar a críticos y lectores en la interpretación de los resultados de meta-análisis pequeños que enfoquen sobre una intervención y desorden específicos. Segundo, aunque últimamente se hicieron progresos importantes^{11,27} se necesitan más investigaciones para identificar las dimensiones de calidad metodológica que son importantes en diferentes contextos clínicos, resultados y tipos de ensayos. Finalmente, debe examinarse con más detalle la relación entre la probabilidad de la publicación de un estudio y su calidad metodológica.

Nosotros enfatizamos que nuestro estudio, y los ensayos que examinamos, comprendieron exclusivamente a la sola cuestión de si los remedios homeopáticos tienen efectos específicos. Los efectos del contexto pueden influenciar los efectos de las intervenciones, y la relación entre el paciente y el facultativo podría ser una vía importante que media entre tales efectos.^{28,29} Los practicantes de la homeopatía pueden formar alianzas estrechas con sus pacientes, porque normalmente comparten fuertes creencias sobre la efectividad de los tratamientos, y otras creencias culturales que podrían ser potenciadoras y restaurativas.³⁰ Para algunas personas, por consiguiente, la homeopatía podría ser una herramienta que complementa a la medicina convencional, mientras que otras podrían ver esto como un engaño anticientífico adrede hacia los

pacientes que no tiene ningún lugar en el cuidado moderno de la salud. Claramente, en lugar de hacer más ensayos de control de placebo de homeopatía,³ los esfuerzos de las futuras investigaciones deben enfocarse en la naturaleza de los efectos del contexto y sobre el lugar de la homeopatía en los sistemas de cuidado de la salud.

Nuestro estudio ilustra poderosamente la interacción y el efecto acumulativo de diferentes fuentes de sesgos. Reconocemos que es imposible demostrar un negativo,³¹ pero hemos mostrado que los efectos vistos en los ensayos con control de placebo de la homeopatía son compatibles con la hipótesis del placebo. Por el contrario, con métodos idénticos, encontramos que los beneficios de la medicina convencional difícilmente puedan ser explicados por efectos inespecíficos.

Las contribuciones

M. Egger concibió el estudio y escribió el primer borrador del artículo. Todos los autores contribuyeron al borrador final. A. Shang, K. Huwiler-Müntener, L. Nartey, S. Dörig, y P. Jüni hicieron la búsqueda bibliográfica, e identificaron los estudios elegibles, y extrajeron datos. P. Jüni asesoró sobre la extracción de los datos y la evaluación de la calidad. D. Pewsner ayudó con la extracción de los datos y clasificación de ensayos homeopáticos. A. Shang, J. A. C. Sterne, P. Jüni, y M. Egger hicieron los análisis estadísticos y contribuyeron a la interpretación de los datos.

Declaración de conflicto de intereses

Nosotros declaramos que no tenemos ningún conflicto de interés.

Agradecimientos

Agradecemos a Fritz Grossenbacher la valiosa ayuda con las búsquedas bibliográficas. Este estudio fue subsidiado por la Complementary Medicine Evaluation Program (Programm Evaluation der Komplementärmedizin [PEK]) de la Swiss Federal Office for Public Health. Nosotros agradecemos el apoyo de Marianne Amiet y Florian Mitscherlich de la oficina de coordinación del PEK y Félix Gurtner de la Federal Office for Public Health. Peter Jüni fue financiado por subsidios de la Swiss National Science Foundation (no. 3233-066377 y 3200 - 066378).

Referencias

- 1- 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. *JAMA* 1998; **280**: 1569–75.
- 2- Ernst E. The role of complementary and alternative medicine. *BMJ* 2000; **321**: 1133–35.
- 3- Vandenbroucke JP. Homoeopathy trials: going nowhere. *Lancet* 1997; **350**: 824.

- 4- Vickers A, Zollman C. ABC of complementary medicine: homeopathy. *BMJ* 1999; **319**: 1115–18.
- 5- Jonas W, Jacobs J. Healing with homeopathy. New York: Warner Books, 1996.
- 6- Schulte J. Effects of potentization in aqueous solutions. *Br Homeopath J* 1999; **88**: 155–60.
- 7- Skrabanek P. Is homeopathy a placebo response? *Lancet* 1986; **2**:1107.
- 8- Gotzsche PC. Trials of homeopathy. *Lancet* 1993; **341**: 1533.
- 9- Rennie D. Fair conduct and fair reporting of clinical trials. *JAMA* 1999; **282**: 1766–68.
- 10- Egger M, Davey Smith G. Meta-analysis: bias in location and selection of studies. *BMJ* 1998; **316**: 61–66.
- 11- Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman D. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995; **273**:408–12.
- 12- Linde K, Clausius N, Ramirez G, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebocontrolled trials. *Lancet* 1997; **350**: 834–43.
- 13- Dickersin K, Manheimer E, Wieland S, Robinson KA, Lefebvre C, McDonald S. Development of the Cochrane Collaboration's CENTRAL Register of controlled clinical trials. *Eval Health Prof* 2002; **25**: 38–64.
- 14- Jüni P, Altman DG, Egger M. Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ* 2001; **323**: 42–46.
- 15- Hasselblad V, Hedges LV. Meta-analysis of screening and diagnostic tests. *Psychol Bull* 1995; **117**: 167–78.
- 16- Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a metaanalysis. *Stat Med* 2002; **21**: 1539–58.
- 17- Sterne JAC, Egger M. Funnel plots for detecting bias in metaanalysis: guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol* 2001; **54**:1046–55.
- 18- Thompson SG, Sharp SJ. Explaining heterogeneity in metaanalysis: a comparison of methods. *Stat Med* 1999; **18**:2693–708.
- 19- Sterne JAC, Egger M, Davey-Smith G. Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ* 2001; **323**: 101–05.
- 20- Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Clinical trials of homeopathy. *BMJ* 1991; **302**: 316–23.
- 21- Schulz KF. Randomised trials, human nature, and reporting guidelines. *Lancet* 1996; **348**: 596–98.
- 22- Sterne JAC, Gavaghan DJ, Egger M. Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature. *J Clin Epidemiol* 2000; **53**:1119–29.
- 23- Ioannidis JP, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. *JAMA* 2001; **285**: 437–43.
- 24- Linde K, Scholz M, Ramirez G, Clausius N, Melchart D, Jonas Impact of study quality on outcome in placebo-controlled trials of homeopathy. *J Clin Epidemiol* 1999; **52**: 631–36.
- 25- Linde K, Jonas WB, Melchart D, Willich S. The methodological quality of randomized controlled trials of homeopathy, herbal medicines and acupuncture. *Int J Epidemiol* 2001; **30**:526–31.
- 26- Morrison B, Lilford RJ, Ernst E. Methodological rigour and results of clinical trials of homeopathic remedies. *Perfusion* 2000; **13**:132–38.
- 27- Moher D, Pham B, Jones A, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998; **352**: 609–13.
- 28- Di Blasi Z, Harkness E, Ernst E, Georgiou A, Kleijnen J. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2001; **357**: 757–62.
- 29- Kleijnen J, de Craen AJ, van Everdingen J, Krol L. Placebo effect in double-blind clinical trials: a review of interactions with medications. *Lancet* 1994; **344**: 1347–49.
- 30- Kaptchuk TJ, Eisenberg DM. The persuasive appeal of alternative medicine. *Ann Intern Med* 1998; **129**: 1061–65.
- 31- Altman DG, Bland JM. Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ* 1995; **311**: 485.

| Clinical topic | Number of trial pairs |
|--|-----------------------|
| Respiratory-tract infections | 21 (19%) |
| Pollinosis and asthma | 16 (15%) |
| Gynaecology and obstetrics | 14 (13%) |
| Surgery and anaesthetics | 12 (11%) |
| Gastroenterology | 12 (11%) |
| Musculoskeletal disorders | 11 (10%) |
| Neurology | 10 (9%) |
| Other | 14 (13%) |
| Table 1: Distribution of pairs of placebo-controlled trials by clinical topic | |

| | Homoeopathy trials (n=110) | Conventional-medicine trials (n=110) |
|--|----------------------------|--------------------------------------|
| Sample size | | |
| Median (range) | 65.5 (10–1573) | 65 (12–1367) |
| Mean (SD) | 117 (211) | 133 (226) |
| Median year of publication (range) | 1992 (1966–2003) | 1994 (1974–2002) |
| Type of publication | | |
| In English | 58 (53%) | 94 (85%) |
| Journal article | 94 (85%) | 110 (100%) |
| MEDLINE-indexed journal | 45 (41%) | 95 (86%) |
| Type of outcome | | |
| Overall assessment of response | 54 (49%) | 49 (45%) |
| Occurrence or duration of disorder | 26 (24%) | 26 (24%) |
| Assessment of symptoms | 21 (19%) | 26 (24%) |
| Measurement of function or state | 6 (5%) | 6 (5%) |
| Assessment of clinical signs | 3 (3%) | 3 (3%) |
| Trial quality | | |
| Described as double-blind | 101 (92%) | 96 (87%) |
| Adequate generation of allocation sequence | 27 (25%) | 30 (27%) |
| Adequate concealment of allocation | 49 (45%) | 21 (19%) |
| Analysis by intention to treat | 33 (30%) | 40 (36%) |
| Higher quality* | 21 (19%) | 9 (8%) |
| *Trials described as double-blind, with adequate generation of allocation sequence and adequate concealment of allocation. | | |
| Table 2: Characteristics of placebo-controlled trials of homoeopathy and conventional medicine | | |

| Study characteristic | Homoeopathy | | Conventional medicine | |
|---|-----------------------------------|---------|-----------------------------------|---------|
| | Ratio of odds ratios* (95% CI) | p | Ratio of odds ratios* (95% CI) | p |
| Asymmetry coefficient† | 0.17 (0.10–0.32) | <0.0001 | 0.21 (0.11–0.40) | <0.0001 |
| Publication type | | | | |
| Non-English vs English | 0.73 (0.53–1.00) | 0.05 | 0.67 (0.40–1.14) | 0.144 |
| Not MEDLINE-indexed vs MEDLINE-indexed | 0.69 (0.50–0.94) | 0.019 | 1.03 (0.61–1.75) | 0.906 |
| Study quality | | | | |
| Not double-blind | 0.44 (0.22–0.87) | 0.017 | 0.63 (0.36–1.11) | 0.107 |
| vs double-blind Generation of allocation sequence not adequate or unclear | 0.67 (0.48–0.95) | 0.024 | 0.98 (0.65–1.46) | 0.913 |
| vs adequate Concealment of allocation | 0.78 (0.57–1.07) | 0.117 | 0.76 (0.48–1.16) | 0.193 |
| sequence not adequate or unclear vs adequate Analysis not by intention to treat or unclear vs by intention to treat | 1.25 (0.87–1.80) | 0.225 | 1.14 (0.78–1.66) | 0.506 |
| Not higher quality or unclear vs higher quality | 0.62 (0.43–0.90) | 0.011 | 0.61 (0.34–1.09) | 0.095 |

*Odds ratio with characteristic divided by odds ratio without characteristic. Ratios below 1.0 correspond to a smaller odds ratio for trials with characteristic and hence a larger apparent benefit of interventions. Trials published in languages other than English show a more beneficial treatment effect than those published in English, for example. †Ratio of odds ratio per unit increase in SE of log odds ratio.

Table 3: Univariable meta-regression analysis of treatment effects in 110 placebo-controlled trials of homoeopathy and 110 matched trials of conventional medicine

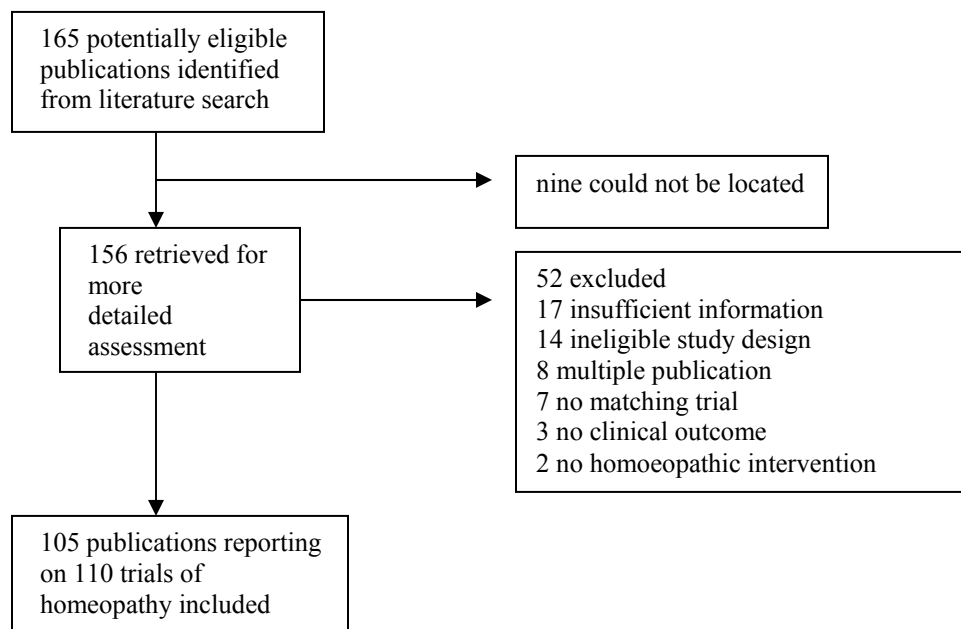
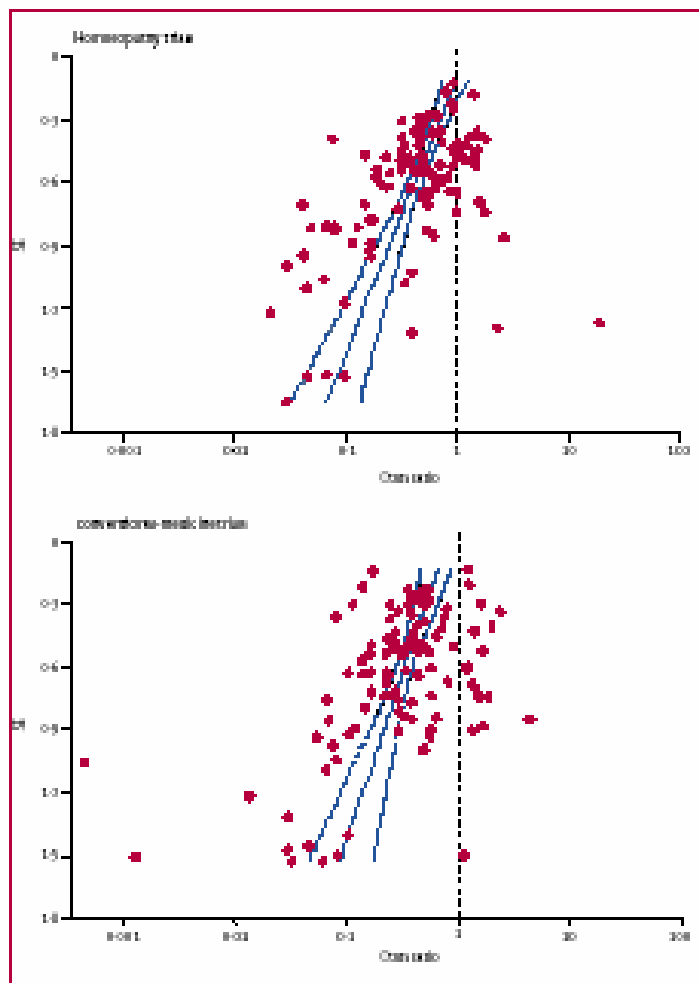


Figure 1: Identification of 110 eligible placebo-controlled trials of homoeopathy that could be matched to an equal number of placebo-controlled trials of conventional medicine



Homoeopathy trials

Conventional-medicine trials

Figure 2: Funnel plot of 110 homoeopathy trials and 110 matched conventional-medicine trials
 Solid lines indicate predicted treatment effects from meta-regression, with dotted lines representing the 95% CI.

Figure 2: Funnel plot of 110 homoeopathy trials and 110 matched conventional-medicine trials
 Solid lines indicate predicted treatment effects from meta-regression, with dotted lines representing the 95% CI.