

LA BASE DE EVIDENCIA CLÍNICA DE LA HOMEOPATÍA

Dr. Peter Fisher

Director clínico del Royal London Homeopathic Hospital

Ponencia presentada en el Simposium de Ciencia y Homeopatía, organizado por la sección de médicos homeópatas del Colegio de Médicos de Barcelona, y celebrado en Noviembre del 2006 en Barcelona



SUMARIO

Esta corta presentación resume los hechos sobre la investigación publicada de las evidencias de la homeopatía. Cubre toda la jerarquía de la evidencia: revisiones sistemáticas, investigación clínica original (randomizada y no-randomizada) y los estudios dirigidos a evaluar el tema del coste-efectividad y la seguridad. Este escrito también resalta algunos de los hallazgos clave de las ciencias básicas, incluyendo experimentos sobre modelos biológicos y de física y química. La conclusión global es que se han registrado un número notable de resultados positivos, tanto en clínica como en investigación científica fundamental. Hay una buena evidencia clínica a favor de la homeopatía por ejemplo en la diarrea infantil, en el tratamiento de la gripe, en la osteoartritis, en el íleo post-operatorio, en la rinitis alérgica estacional y en las enfermedades reumáticas. Desde las ciencias físicas se ha demostrado evidencia de cambios específicos en la estructura del agua, inducidos por el proceso de preparación homeopático, que pueden ser capaces de almacenar información.

INTRODUCCIÓN

La Homeopatía es una forma de medicina complementaria y alternativa (CAM) basada en la idea de tratar a lo similar con lo similar (Simila similibus curentur), con la finalidad de estimular los procesos autocurativos. Los medicamentos homeopáticos son de origen botánico, químico, mineral, zoológico o humano, y están preparados a través de un proceso de sucesivas diluciones y agitaciones (sucusiones), que se conoce con el nombre de potenciación.

La homeopatía esta entre las formas más populares de CAM en todo el mundo. Se usa ampliamente en el Oeste de Europa, el Sur de Asia y en Latino América. Su uso crece rápidamente en América del Norte y en el Este de Europa. Forma parte de los sistemas oficiales de atención a la salud en numerosos países, incluyendo el Reino Unido. En 1997 la Comisión Europea estimó que el 29% de los ciudadanos europeos la habían usado.

Hay farmacopeas oficiales homeopáticas en Brasil, Francia, Alemania, India y en los estados Unidos. La Comisión Europea ha publicado las directrices destinadas a armonizar los procedimientos de registro de los productos homeopáticos, y hay monografías de los medicamentos homeopáticos en la Farmacopea Europea

REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE HOMEOPATÍA

Las revisiones sistemáticas y los meta-análisis de los ensayos clínicos controlados y randomizados (RCT) están considerados la forma más fuerte de evidencia en investigación. Se han publicado un numero bastante amplio de revisiones sistemáticas sobre condiciones o tratamientos homeopáticos

Revisiones sistemáticas exhaustivas

Las revisiones sistemáticas y los meta-análisis más completos concluyen que la homeopatía difiere del placebo. Un meta-análisis publicado en Lancet (Linde et al, 1997)(1) incluía 186

estudios controlados con placebo de homeopatía, de los cuales se pudieron sacar datos para el análisis en 89. El promedio global de odds ratio para estos 89 ensayos clínicos fue de 2.45 (de intervalo de confianza del 95%, 2.05-2.93) a favor de la homeopatía.

Lo cual significa que la posibilidad que la homeopatía fuera beneficiosa era aproximadamente de 2 a 3 veces mayor que el placebo. La principal conclusión fue que los resultados "no eran compatibles con la hipótesis de que los efectos de la homeopatía son completamente debidos al placebo"

El Homeopathic Medicine Research Group, un grupo de investigadores en medicina convencional y en homeopatía, designados por el Directorate General XII de la Comisión Europea, elaboraron una visión general de la investigación clínica en homeopatía e identificaron 184 estudios clínicos (2). Hicieron un meta-análisis de los estudios RCTs con control placebo de más calidad, incluyendo un total de 2.001 pacientes, y hallaron una fuerte evidencia de que la homeopatía era más efectiva que el placebo ($P < 0.001$), pero concluyeron que "la fuerza de esta evidencia es baja debido a la baja calidad metodológica de los estudios".

En Agosto del 2005, Shang y colaboradores publicaron una revisión comparando 110 ensayos con control placebo de homeopatía con 110 ensayos de medicina convencional. La homeopatía y la medicina convencional mostraron un efecto positivo similar en lo global. Veintiún ensayos homeopáticos y 9 ensayos de medicina convencional, se juzgaron como de alta calidad. De éstos, se analizaron los resultados de 14 "ensayos más amplios y de alta cualidad" sin especificar (8 de homeopatía y 6 de medicina convencional). Los autores concluyeron que había "una débil evidencia para un efecto específico de los remedios homeopáticos, pero en cambio una evidencia fuerte para efectos específicos de las intervenciones convencionales. Este hallazgo es compatible con la idea que los efectos clínicos de la homeopatía son efecto placebo". Esta revisión, sin embargo, no daba ninguna indicación de cuales eran los ensayos sobre los que se basaba tal conclusión (no había citas bibliográficas, ni información sobre los diagnósticos ni el número de pacientes) y fue criticada por falta de transparencia, ausencia de análisis de sensibilidad (por ejemplo, no haciendo referencia al resultado del análisis de los 21 ensayos de alta cualidad), y falta de adhesión a las líneas maestras del QUOROM sobre informes en revisiones sistemáticas. Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos randomizados en situaciones clínicas específicas

Las revisiones sistemáticas siguientes están enfocadas a una situación clínica particular o sobre un medicamento homeopático en particular:

Resultados positivos:

Diarrea infantil (4); tratamiento de la gripe con Oscillocoquinum (5); Osteoartritis (6); Ileo post-operatorio (7); enfermedades reumáticas(8); rinitis alérgica estacional (9)

Resultados negativos

Ámiga (11); retraso en el inicio del dolor muscular (12); Cefaleas y prevención de la migraña (13); prevención de la gripe con Oscillocoquinum (5)

Evidencia insuficiente para una conclusión

Asma crónica (14); demencia (15); Inducción al parto (16); depresión (17)

ENSAYOS CLINICOS RANDOMIZADOS DE HOMEOPATIA, BIBLIOGRAFÍA SOBRE INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Una revisión de los ensayos clínicos en homeopatía registrados desde 1975 hasta el 2002, halló 93 estudios que comparaban la homeopatía con el placebo u otros tratamientos (18). Se encontraron efectos positivos para la homeopatía en 50 de estos estudios. Resultaron con una evidencia favorable para un efecto positivo de la homeopatía: la rinitis alérgica, la diarrea infantil, la fibromialgia, la gripe, el dolor, los efectos secundarios de la radio y quimio terapias, las torceduras y las infecciones del tracto respiratorio superior. Revisando 12 revisiones sistemáticas de tratamiento homeopático para situaciones médicas específicas, Jonas y col. (2003) llegaron a conclusiones similares: la homeopatía puede ser efectiva para las alergias, la diarrea infantil, la gripe y el íleo post-operatorio, pero no para el tratamiento de la migraña, para retrasar el inicio del dolor muscular o la prevención de la gripe (19)

Se han llevado a cabo estudios individuales RCTs de homeopatía en diversas áreas clínicas que comprenden el asma (20), sepsis (21) y estomatitis inducidas por quimioterapia en el tratamiento

del cáncer (22), fibromialgia (23)(24), síndrome de fatiga crónica(25), síndrome premenstrual(26), hemorragia post-parto (27) y Árnica en varias situaciones clínicas (28)(29). La mayoría de ellos arrojaron resultados positivos.

En algunas situaciones clínicas, se han llevado a cabo tanto estudios RCTs como estudios observacionales, que proporcionan un cuadro más completo del posible rol de la homeopatía.

Estas áreas incluyen infecciones de oído y del tracto respiratorio superior en niños (30,31,32), déficit de atención y hiperactividad (33,34) y tratamiento homeopático para síntomas derivados de tratamientos oncológicos (35,36,37).

COSTE-EFECTIVIDAD DE LA HOMEOPATÍA

Los estudios de coste-efectividad tanto en los sectores públicos como en los seguros privados de asistencia primaria, tanto en Francia como en Alemania, sugieren que la integración de la homeopatía se asocia con mejora de resultados para un coste equivalente. Estos estudios son de un diseño "casi experimental" (ex: se comparan diferentes tratamientos, pero los pacientes no son asignados al azar a los diferentes tratamientos).

Witt y colaboradores compararon los resultados de los médicos generalistas, tanto homeopáticos como convencionales, en diagnósticos crónicos comúnmente tratados en medicina general (en adultos: cefaleas, dolor lumbar, depresión, insomnio, sinusitis; en niños: asma, dermatitis atópica, rinitis) (38,39). Cuatrocientos noventa y tres pacientes fueron tratados por 101 homeópatas y 59 médicos convencionales. Estos pacientes tratados por los dos grupos de médicos, eran bastante similares. La conclusión fue que los pacientes que siguieron el tratamiento homeopático tuvieron mejores resultados para un coste similar.

Trichard y col. compararon dos aproximaciones de tratamiento (la "estrategia homeopática" versus la "estrategia antibiótica") usadas en la práctica médica rutinaria por médicos generalistas alópatas y homeópatas, en el manejo de las rino-faringitis agudas en 499 niños de edades comprendidas entre 18 meses y 4 años (40). Los generalistas que usaron homeopatía obtuvieron mejores resultados de forma significativa tanto en términos de efectividad clínica, como complicaciones, calidad de vida de los padres y pérdida de tiempo de trabajo, así como menores costes para la seguridad social.

ESTUDIOS CLÍNICOS OBSERVACIONALES

Los estudios observacionales miran lo que pasa con los pacientes, pero no comparan los resultados con otros tratamientos

Un exhaustivo estudio observacional llevado a cabo en Hospital Homeopático de Bristol incluyó cerca de 6.500 pacientes consecutivos con cerca de 23.000 visitas en un periodo de 6 años (41). En el seguimiento, el 70% de los pacientes informaron de una mejoría en la salud, / 50% de una gran mejoría. Las mejores respuestas de tratamiento se registraron en el eczema infantil, el asma, y en las enfermedades inflamatorias intestinales, el colon irritable, los problemas menopáusicos y la migraña.

Una encuesta en 500 pacientes realizada en el Royal London Homeopathic hospital mostró que muchos pacientes fueron capaces de reducir o parar completamente la medicación convencional después del tratamiento homeopático (42). La dimensión del efecto variaba según el diagnóstico: para los problemas de piel, por ejemplo, el 72% de los pacientes informaron ser capaces de parar o reducir la medicación convencional. No hubo reducción en los pacientes de cáncer.

Algunos estudios observacionales se han dirigido al tema de los costes. Por ejemplo, Frenkel & Hermoni informaron desde una clínica CAM en Israel que la intervención homeopática condujo a pequeños ahorros económicos y a pequeñas reducciones en el uso de medicaciones habituales en el tratamiento de alergias y sus complicaciones (43). En una consulta homeopática de Londres se registraron los costes de los medicamentos homeopáticos y se calcularon los costes de los medicamentos convencionales que se hubieran prescrito que se hubieran prescrito en su lugar, y eso se calculó en 100 pacientes (44). El ahorro promedio de costes fue de 60 libras por paciente. La mayoría de pacientes informaron de una mejoría en su salud y a mayoría no informó de ningún efecto secundario.

SEGURIDAD

La evidencia disponible sugiere que la confianza de los pacientes en la seguridad de la homeopatía está justificada: los peligros de los productos homeopáticos son pequeños comparados con los de la medicación convencional (45). Una revisión sistemática de la seguridad de la homeopatía, incluyendo una búsqueda en la bibliografía de habla inglesa entre 1970 y 1995, llegó a las siguientes conclusiones: los medicamentos homeopáticos pueden producir efectos adversos, pero éstos son generalmente suaves y pasajeros; los efectos adversos de la homeopatía están infra-registrados; hay casos de "errores de identificación" cuando medicamentos de fitoterapia son descritos como homeopáticos (46). Los mayores riesgos asociados con la homeopatía son indirectos, relacionados más con el prescriptor que con la medicina (47). En dos estudios, se observaron reacciones adversas en aproximadamente el 2.7% de pacientes (48,49). En un tercer estudio, el 7.8% de pacientes tuvieron reacciones adversas, comparados con el 22.3% en el grupo correspondiente que recibió tratamiento convencional (50).

CIENCIA BÁSICA

La raíz del escepticismo científico con respecto a la homeopatía es el uso de muy altas diluciones, que incluyen "diluciones ultra-moleculares" diluidas más allá del punto en el cual hay probabilidad de que cualquier molécula de la sustancia inicial esté presente.

Modelos biológicos

El "affaire" Benveniste, de infausta memoria, llamado así por el inmunólogo francés Jacques Benveniste (51), estaba centrado en experimentos que usaban el test de la granulación de los basófilos humanos, un modelo de test usado en las respuestas alérgicas. Estos experimentos se demostraron irreproducibles (52). Subsiguientemente, otros estudios a más amplia escala, multicéntricos, usando un método modificado, demostraron resultados positivos con diluciones ultra-moleculares de histamina (53). Entre los centros involucrados se incluía la Universidad de Queen, en Belfast (Prof. Madeleine Ennis).

La mayor parte de la investigación de los modelos biológicos en homeopatía está basada en la intoxicación experimental. Una revisión crítica y un meta-análisis estaba centrado en 135 experimentos publicados en 105 artículos que exploraban el efecto protector de las diluciones homeopáticas contra tóxicos (54). Más del 70% de estudios de alta calidad registraron efectos positivos. El registro incluía un meta-análisis de 26 experimentos que incluían la intoxicación experimental con arsénico y mercurio: la protección media debida a los tratamientos con altas diluciones era cerca del 20% (95% CI, 6.2-33.2).

También se han realizado muchos otros modelos experimentales. En resumen, hay algún soporte experimental para el concepto de que las diluciones ultra-moleculares puedan ejercer efectos fisiológicos. Los hallazgos positivos han sido sorprendentemente comunes, a pesar de que esto pueda ser debido en parte al sesgo positivo de publicación.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Debido a su amplia utilización, la homeopatía está seriamente infra-investigada. El volumen de investigación es muy pequeño comparado con el de la medicina convencional, sin embargo hay un número notable de hallazgos positivos que han sido registrados. Las revisiones sistemáticas de los RCTs de homeopatía en las siguientes condiciones han sido en líneas generales positivas: diarrea infantil, tratamiento de la gripe, osteoartritis, íleo post-operatorio, rinitis alérgica estacional y enfermedades reumáticas. Existe evidencia reproducible en RTC de que la homeopatía puede ser efectiva en la diarrea infantil, la fibromialgia, la gripe, las migrañas, la osteoartritis, la otitis media, el vértigo y la rinitis alérgica estacional.

Existe también evidencia en estudios RTC individuales de que la homeopatía puede ser efectiva en el síndrome de fatiga crónica y en el síndrome premenstrual, en la hemorragia post-parto, la sepsis, la estomatitis, los síntomas relacionados con el tratamiento del cáncer y en la ADHD. La principal barrera para la aceptación científica de la homeopatía es su uso de muy altas diluciones ultra-moleculares. La hipótesis más importante para explicar los efectos de dichas diluciones se centra en el almacenaje de información por parte de las diluciones acuosas: existe

alguna evidencia a través de las ciencias físicas de modificaciones específicas en la estructura del agua, inducidas por el proceso de preparación homeopático, las cuales puede ser capaces de almacenar información.

Peter Fisher

Director Clínico del Royal London Homeopathic Hospital
Great Ormond Street
London WC1N•3HR Peterfisher@uclh.nhs.uk

REFERENCIAS

- 1 Linde K, Clausius N, Ramirez G, et al. (1997). Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet*, 350:834-843.
- 2 Cucherat M, Haugh MC, Gooch M, Boissel JP (2000). Evidence of clinical efficacy of homeopathy - A meta-analysis of clinical trials. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 56:27-33.
- 3 Shang A, Huwiler-Muntener K, Nartey L, et al. (2005). Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet*, 366:726-32.
- 4 Jacobs J, Jonas WB, Jimenez-Perez M, Crothers D (2003). Homeopathy for childhood diarrhea: combined results and metaanalysis from three randomized, controlled clinical trials. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 22:229-234.
- 5 Vickers A, Smith C (2004). Homeopathic Oscillocoquinum for preventing and treating influenza and influenza-like syndromes (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. CD001957.
- 6 Long L, Ernst E (2001). Homeopathic remedies for the treatment of osteoarthritis - A systematic review. *British Homeopathic Journal*, 90:37-43.
- 7 Barnes J, Resch K-L, Ernst E (1997). Homeopathy for postoperative ileus? A meta-analysis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 25:628-633.
- 8 Jonas WB, Linde K, Ramirez G (2000). Homeopathy and rheumatic disease - Complementary and Alternative Therapies for Rheumatic Diseases II. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 26:117-123.
- 9 Lüdtke R, Wiesenauer M (1997). Eine Metaanalyse der homöopathischen Behandlung der Pollinosis mit Galphimia glauca. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 147: 323-327.
- 10 Taylor MA, Reilly D, Llewellyn-Jones RH, et al. (2000). Randomised controlled trials of homeopathy versus placebo in perennial allergic rhinitis with overview of four trial series. *British Medical Journal*, 321:471-476.
- 11 Ernst E, Pittler MH (1998). Efficacy of homeopathic arnica - A systematic review of placebo-controlled clinical trials. *Archives of Surgery*, 133:1187-1190.
- 12 Ernst E, Barnes J (1998). Are homeopathic remedies effective for delayed-onset muscle soreness? - A systematic review of Placebo-controlled trials. *Perfusion (Nürnberg)*, 11:4-8.
- 13 Ernst E (1999). Homeopathic prophylaxis of headaches and migraine? A systematic review. *Journal of Pain and Symptom Management*, 18:353-357.
- 14 McCarney RW, Linde K, Lasserson TJ (2004). Homeopathy for chronic asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. CD000353
- 15 McCarney R, Warner J, Fisher P, van Haselen R (2004). Homeopathy for dementia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. CD003803.
- 16 Smith CA (2004). Homeopathy for induction of labour (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. CD003399
- 17 Pilkington K, Kirkwood G, Rampes H, et al. (2005). Homeopathy for depression: a systematic review of the research evidence. *Homeopathy*, 94:153-163.
- 18 Mathie R (2003). The research evidence base for homeopathy: a fresh assessment of the literature. *Homeopathy*, 92:84-91.
- 19 Jonas WB, Kaptchuk TJ, Linde K (2003). A systematic overview of homeopathy. *Annals of Internal Medicine*, 138:393-399.
- 20 White A, Slade P, Hunt C, et al. (2003). Individualised homeopathy as an adjunct in the treatment of childhood asthma: a randomised placebo controlled trial. *Thorax*, 58: 317-321.

- 21 Frass M, Linkesch M, Banyai S, et al. (2005). Adjunctive homeopathic treatment zabents with severe sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in an intensive care unit. *Homeopathy*, 94:75-80.
- 22 Oberbaum M, Yaniv I, Ben-Gal Y, et al. (2001) A randomized, controlled clinical of the homeopathic medication Traumeel S in the treatment of chemotherapy-induced stomatitis in children under-going stem cell transplantation. *Cancer*, 92:684-690
- 23 Fisher P, Greenwood A, Huskisson EC, et al (1989) Effect of homeopathic treatment on fibrositis (primary fibromyalgia). *British Medical Journal*, 299: 365-366.
- 24 Bell IR, Lewis DA 2nd, Brooks AJ, et al. 3ved dinical status in fibromyalgia patients treated with individualized remedies versus placebo. *Rheumatology*, 43:577-582.
- 25 Weatherley-Jones E, Nicholl JP, Thomas KJ, et al (2004) A randomized, controlled, triple-blind trial of the efficacy of homeopathic treatment for chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 56:189-197.
- 26 Yakir M, Kreitler S, Brzezinski A, et al. (2001). Effects of homeopathic treatment in women with premenstrual syndrome: a pilot study. *British Homeopathic Journal*, 90:148-153.
- 27 Oberbaum M, Galoyan N, Lerner-Geva L, et al. (2005). The effect of the homeopathic remedies Arnica and Bellis perennis on mild postpartum bleeding - a randomized, double-blind, placebocontrolled study -preliminary results. *Complementary Therapies in Medicine*, 13:87-90.
- 28 Tveiten D, Bruseth S, Borchgrevink CF, Norseth 3 (1998). Effects of the homeopathic remedy Arnica D30 on marathon runners: a randomized, double-blind study during the 1995 Oslo Marathon. *Complementary Therapies in Medicine*, 6:71-74.
- 29 Stevinson C, Devaraj VS, Fountain-Barber A, et al. (2003). Homeopathic arnica for prevention of pain and bruising: randomized placebo-controlled trial in hand surgery. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 96:60-65.
- 30 de Lange de Klerk ESM, Blommers J, Kuik DJ, et al. (1994). Effects of homeopathic medicines on daily burden of symptoms in children with recurrent upper respiratory tract infections. *British Medical Journal*, 309:1329-1332.
- 31 Jacobs J, Springer D, Crothers D (2001). Homeopathic treatment of acute otitis media in children: a preliminary randomized placebo-controlled trial. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 20:177-183.
- 32 Frei H, Thurneysen A (2001). Homeopathy in acute otitis media in children: treatment effect or spontaneous resolution? *Homeopathy*, 90:180-182.
- 33 Frei H, Thurneysen A (2001). Treatment for hyperactive children: homeopathy and methylphenidate compared in a family setting. *Homeopathy*, 90:183-188.
- 34 Frei H, Everts R, von Ammon K, et al. (2005). Homeopathic treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomised, double blind, placebo controlled crossover trial. *European Journal of Pediatrics*, 164:758-767.
- 35 Balzarini A, Felisi E, Martini A, De Conno F (2000). Efficacy of homeopathic treatment of skin reactions during radiotherapy for breast cancer: a randomized, doubleblind clinical trial. *British Homeopathic Journal*, 89:8-12.
- 36 Jacobs J, Herman P, Heron K, et al. (2005). Homeopathy for menopausal symptoms in breast cancer survivors: a preliminary randomized controlled trial. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 11:21-27.
- 37 Thompson E, Reilly D (2003). The homeopathic approach to the treatment of symptoms of oestrogen withdrawal in breast cancer patients. A prospective observational study. *Homeopathy*, 92, 131-134.
- 38 Witt C, Keil T, Selim D, et al. (2005). Outcome and costs of homeopathic and conventional treatment strategies: a comparative cohort study in patients with chronic disorders. *Complementary Therapies in Medicine*, 13:79-86.
- 39 Witt CM, Lütke R, Baur R, Willich SN (2005). Homeopathic medical practice: long-term results of a cohort study with 3,981 patients. *BMC Public Health*, 5:115.
- 40 Trichard M, Chaufferin G, Nicoloyannis N (2005). Pharmacoeconomic comparison between homeopathic and antibiotic treatment strategies in recurrent acute rhinopharyngitis in children. *Homeopathy*, 94:39.
- 41 Spence D, Thompson E, Barron S (2005). Homeopathic treatment for chronic disease: a 6-year university hospital based outpatient observational study. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 5:793-798.

- 42 Sharples F, Van Haselen R, Fisher P (2003). NHS patients' perspective on complementary medicine. *Complementary Therapies in Medicine*, 11:243-248.
- 43 Frenkel M, Hermoni D (2002). Effects of homeopathic intervention on medication consumption in atopic and allergic disorders. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 8:76-79.
- 44 Jain A (2003). Does homeopathy reduce the cost of conventional drug prescribing? A study of comparative prescribing costs in general practice. *Homeopathy*, 92:71-77.
- 45 Kirby BJ (2002). Safety of homeopathic products. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 95:221-222.
- 46 Dantas F, Rampes H (2000). Do homeopathic medicines provoke adverse effects? A systematic review. *British Homeopathic Journal*, 89:S35-38.
- 47 Fisher P, Dantas F, Rampes H (2002). The safety of homeopathic products. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 95:474-475.
- 48 Anelli M, Scheepers L, Sermeus G, Van Wassenhoven M (2002). Homeopathy and health related Quality of Life: a survey in six European countries. *Homeopathy*, 91:18-21.
- 49 Endrizzi C, Rossi E, Crudeli L, Garibaldi D (2005). Harm in homeopathy: aggravations, adverse drug events or medication errors? *Homeopathy*, 94:233-240.
- 50 Riley D, Fisher M, Sigh B, et al. (2001). Homeopathy and Conventional Medicine: An Outcomes Study Comparing Effectiveness in a Primary Care Setting. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 7:149-159.
- 51 Davenas E, Beauvais F, Amara J, et al. (1988). Human basophil de-granulation triggered by very dilute antiserum against IgE, *Nature*, 333:816-818.
- 52 Hirst SJ, Hayes NA, Burrige J, et al. (1993). Human basophil degranulation is not triggered by very dilute antiserum against human IgE. *Nature*, 366:525-527.
- 53 Belon P, Cumps J, Ennis M, et al. (2004). Histamine dilutions modulate basophil activation. *Inflammation Research*, 53:181-188.
- 54 Linde K, Jonas WB, Melchart D, et al. (1994). Critical review and meta-analysis of serial agitated dilutions in experimental toxicology. *Human & Experimental Toxicology*, 13:481-492.