

PEDIATRICS

AGO 1994
VOL. 6
NO. 4

ARTICOLI

Il trattamento della diarrea acuta dell'infanzia con preparati omeopatici: uno studio clinico randomizzato in Nicaragua

Jennifer Jacobs, MD, MPH; L. Margarita Jiménez, MD, MPH; Stephen S. Gloyd, MD, MPH; James L. Gale, MD; and Dean Crothers, MD

RIASSUNTO. Obiettivo. La diarrea acuta è la causa principale di morbidità e mortalità in età pediatrica a livello mondiale. Il trattamento reidratante per via orale può prevenire la morte per disidratazione, ma non riduce la durata dei singoli episodi. Un trattamento omeopatico della diarrea acuta viene utilizzato in molte zone del mondo. Questo studio è stato condotto per stabilire se l'omeopatia può rivelarsi utile nel trattamento della diarrea acuta dell'infanzia.

Metodologia. Nel luglio 1991, abbiamo condotto a León, Nicaragua, uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, per confrontare la medicina omeopatica con un placebo nel trattamento della diarrea acuta dell'infanzia. Allo studio hanno partecipato 81 bambini di età compresa fra 6 mesi e 5 anni. A ogni bambino è stato prescritto un medicamento omeopatico individualizzato ed è stato condotto un follow-up quotidiano per 5 giorni. Inoltre, è stato praticato anche il trattamento standard di reidratazione per via orale.

Risultati. Il gruppo trattato ha mostrato una riduzione statisticamente significativa ($P < 0,05$) della durata della diarrea, definita come il numero di giorni necessari per arrivare a meno di tre scariche non formate per 2 giorni consecutivi. Inoltre, è emersa una differenza significativa ($P < 0,05$) fra i due gruppi per quanto riguarda il numero di scariche quotidiane dopo 72 ore di trattamento.

Conclusioni. La riduzione statisticamente significativa della durata della diarrea nel gruppo trattato suggerisce che un trattamento omeopatico potrebbe rivelarsi utile nella diarrea acuta dell'infanzia. Sono opportuni ulteriori studi su questo tipo di trattamento.

ABBREVIAZIONI. TRO = terapia reidratante orale.

Il ruolo della medicina alternativa è molto controverso nell'ambito della comunità scientifica. La popolazione generale vi ricorre ampiamente, ma ben pochi sono gli studi rigorosamente scientifici pubblicati che ne dimostrino l'efficacia. Una recente indagine pub-

blicata sul *New England Journal of Medicine* ha evidenziato come più del 30% della popolazione statunitense, nel 1990, abbia fatto ricorso a terapie mediche alternative per la cura di patologie cliniche gravi e come il 10% abbia avuto contatti con operatori praticanti la medicina alternativa¹. La mancanza di studi in questo campo ha spinto il Congresso, nel 1992, a costituire l'Office of Alternative Medicine, un'affiliazione dei National Institutes of Health, allo scopo di studiare le diverse pratiche mediche alternative (*New York Times*. 10 gennaio 1993:1).

L'omeopatia rappresenta un tipo di medicina alternativa che viene praticata con una diffusione mondiale, soprattutto in Europa, America Latina e Asia^{2,4}. Negli Stati Uniti, è stato calcolato che nel 1990 l'1% della popolazione abbia fatto ricorso all'omeopatia¹. La teoria omeopatica si fonda sulla premessa che una sostanza, in grado di causare determinati sintomi quando assunta in forti dosi da una persona sana, sia in grado di curare i medesimi sintomi quando somministrata in dosi ridottissime a un soggetto malato.

Il trattamento omeopatico è individualizzato, pertanto è possibile che due o più persone con la medesima diagnosi ricevano medicine differenti, a seconda dei sintomi specifici di malattia di ogni soggetto. Per esempio, a un paziente con diarrea acuta potrebbe venire prescritto uno di sei o sette diversi rimedi per questa patologia, a seconda dell'aspetto e dell'odore delle feci, della presenza o meno di dolore addominale o vomito, del momento della giornata in cui la diarrea peggiora, dello stato emotivo del paziente, e dei sintomi generali come la temperatura corporea, l'entità della sete e l'appetito.

Si è discusso molto sull'efficacia dell'omeopatia, sin dalla sua comparsa in Germania alla fine del 18° secolo. I farmaci omeopatici, ricavati da sostanze vegetali, animali e minerali, vengono disciolti in soluzione di acqua/alcol, fino a concentrazioni estremamente ridotte. Questa diluizione dei farmaci omeopatici fino a dosi infinitesimali ha portato molti scienziati a rifiutare la teoria omeopatica (*Consumer Reports*. Marzo 1994:201-206)⁵. Attualmente, non vi è una spiegazione scientifica per il

From the Department of Epidemiology and the International Health Program, School of Public Health and Community Medicine, University of Washington, Seattle, Washington.

meccanismo di azione dei farmaci omeopatici, anche se non mancano alcune ipotesi^{6,7}.

Recenti studi clinici condotti in Europa hanno suggerito un'associazione terapeutica positiva quando si confrontano le medicine omeopatiche con un placebo nel trattamento della rinite allergica⁸, della fibrosite⁹, e dell'influenza¹⁰, mentre uno studio precedente non aveva evidenziato alcun chiaro effetto nell'artrite reumatoide¹¹. Nel 1991, il *British Medical Journal* ha pubblicato una meta-analisi degli studi clinici sull'omeopatia che ha evidenziato la positività dei risultati di 15 su 22 studi condotti correttamente. Gli Autori concludevano che si dovrebbero condurre studi clinici più rigorosi da un punto di vista metodologico, allo scopo di risolvere il problema dell'efficacia della terapia omeopatica¹².

La diarrea acuta è la principale causa a livello mondiale di morbidità e mortalità pediatrica. Nei paesi in via di sviluppo, si calcola che ogni anno si verifichino 1,3 miliardi di episodi di diarrea e 5 milioni di decessi per questa patologia nei bambini al di sotto dei 5 anni di età¹³⁻¹⁵. In Nicaragua, la diarrea è la principale causa di morte nel primo anno di vita e costituisce il motivo del 19% di tutte le visite mediche nei bambini da 1 a 4 anni di età¹⁶.

La terapia reidratante orale (TRO), che prevede la somministrazione di una soluzione reidratante abbinata alla prosecuzione dell'alimentazione, è il trattamento attualmente consigliato per la diarrea acuta dell'infanzia nei paesi in via di sviluppo¹⁷. Benché questo trattamento sia in grado di prevenire la morte per disidratazione, non riduce l'entità della diarrea né abbrevia la durata dei singoli episodi diarroidici^{18,19}. Nella maggior parte dei casi di diarrea dell'infanzia, gli antibiotici non sono consigliati^{14,20}, anche se un uso scorretto degli antibiotici per questa patologia è ampiamente diffuso nei paesi in via di sviluppo^{21,22}.

Anche se la letteratura omeopatica raccoglie numerose segnalazioni aneddotiche dell'efficacia del trattamento della diarrea mediante medicine omeopatiche²³⁻²⁵, queste affermazioni non sono mai state sottoposte a una valutazione clinica formale. Abbiamo pensato che la diarrea acuta dell'infanzia rappresentasse una condizione ideale per uno studio omeopatico per una serie di motivi: a) la breve durata della malattia avrebbe permesso uno stretto follow-up; b) non esiste un trattamento allopatrico standard che necessiti di una sospensione durante lo studio; e c) l'importanza di questa patologia a livello di sanità pubblica è notevole. Nell'estate del 1990, in Nicaragua, era stato condotto uno studio pilota su 33 casi di diarrea dell'infanzia trattata con omeopatia vs placebo²⁶. I risultati non erano conclusivi, a causa delle ridotte dimensioni del campione, ma avevano dimostrato una differenza significativa nel numero di scariche nel terzo giorno di trattamento.

Se venisse dimostrato che l'omeopatia è efficace nel ridurre la durata della diarrea acuta dell'infanzia, potrebbe esercitare un effetto positivo sulla morbidità e la mortalità pediatriche nei paesi in via di sviluppo. Le informazioni sull'efficacia di un trattamento omeopatico in uno studio di questo tipo potrebbero aggiungere nuovi dati alle scarse ricerche pubblicate su quest'area della medicina alternativa.

METODI

Fra il 25 giugno e il 19 luglio 1991, presso due centri sanitari municipali di León, Nicaragua, abbiamo condotto uno studio clinico placebo-controllato e in doppio cieco sul trattamento omeopatico della diarrea acuta dell'infanzia. Questi centri, situati nei sobborghi poveri di Subtiava e Recreo, sono diretti da un medico di base alle dipendenze del governo. Ognuno di loro garantisce l'assistenza sanitaria gratuita alla popolazione della zona. I bambini con diarrea da lieve a moderata vengono trattati presso questi centri, mentre quelli con disidratazione grave vengono trasferiti immediatamente all'ospedale.

Sono stati considerati candidati allo studio tutti i bambini con età compresa fra 6 mesi e 5 anni, che erano stati portati ai centri durante questo periodo per la presenza di diarrea acuta, definita come l'evacuazione di tre o più scariche non formate nelle precedenti 24 ore. I bambini con diarrea da più di 1 settimana sono stati esclusi dallo studio, come anche coloro che avevano ricevuto più di una dose di antibiotico, di antiparassitario o di farmaci antispastici nelle 48 ore precedenti l'ingresso nello studio.

Nella città di León non vi erano omeopati, pertanto era prevedibile che nessun bambino sarebbe giunto alla nostra osservazione già in trattamento omeopatico. Dai genitori o dai tutori è stato ottenuto un consenso informato, utilizzando un modulo esplicativo approvato dallo Human Subjects Review Committee della University of Washington.

All'inizio veniva raccolta l'anamnesi, si eseguiva un esame clinico e si prelevava un campione di feci. La lunghezza e il peso sono stati misurati con un tavolo statimetrico per lattanti e bambini (Shorr Productions, Silver Spring, MD) e una bilancia a contrappeso (CMS, Inc, Londra, Gran Bretagna). Tutti gli esami di laboratorio sono stati eseguiti da un tecnico di laboratorio esperto, presso l'Ospedale Municipale di León. Le culture batteriche sono state eseguite ricercando organismi enteropatogeni, utilizzando agar di McConkey e SS (Salmonella/Shigella). Le colonie sospette per *Salmonella*, *Shigella* ed *Escherichia coli* sono state valutate con test biochimici convenzionali e sottotipizzate sierologicamente mediante agglutinazione su vetrino o in provetta. A León non sono disponibili le tecniche per l'identificazione delle enterotossine dell'*E. coli*. La ricerca delle uova e dei parassiti è stata eseguita in soluzione salina e di Lugol. La ricerca del rotavirus è stata eseguita mediante test di fissazione al lattice (MERITEC, Meridian Diagnostics, Cincinnati) e/o un test Elisa (IDEIA, Celltech Diagnostics, Cambridge, UK).

Il personale ha valutato lo stato di disidratazione dei pazienti in base a uno schema standardizzato di segni e sintomi della Organizzazione Mondiale della Sanità²⁷. La disidratazione di tipo A è caratterizzata dall'assenza di sintomi di disidratazione. La diagnosi di disidratazione di tipo B viene posta in presenza di almeno due dei seguenti segni e sintomi: sete superiore al normale, emissione di urine scarse o scure, bambino sonnolento o irritabile, assenza di lacrime, occhi infossati, bocca e lingua secche, respirazione o polso accelerati, fontanella depressa e ridotto turgore cutaneo. Una disidratazione di tipo C si ha in presenza di almeno due dei seguenti segni: incapacità di bere, diuresi assente per 6 ore, bambino molto sonnolento, incosciente, ipotonico o con crisi convulsive, senza lacrime, con occhi molto asciutti e infossati, bocca e lingua molto asciutte, respiro molto veloce o profondo, polso molto veloce, debole o impercettibile, fontanella molto depressa, turgore cutaneo molto ridotto.

I bambini con disidratazione di tipo C venivano trasferiti immediatamente all'ospedale per la terapia endovenosa e sono stati esclusi dallo studio. Nei tipi A e B, la TRO è stata prescritta in accordo con i protocolli standard della Organizzazione Mondiale della Sanità²⁷. Ai parenti è stato consigliato di proseguire con la normale alimentazione del bambino, come anche con l'allattamento al seno, quando possibile.

In occasione della prima visita, a ogni bambino è stato attribuito un punteggio per la diarrea, come indicatore di gravità della forma. Questo indice, descritto in precedenza²⁸ è stato modificato per i bambini per includere il livello di disidratazione. Il vomito è stato indicato come assente, saltuario o frequente, con i corrispondenti punteggi di 0, 1 e 2. Il dolore addominale, in base alla descrizione della madre, è stato classificato come assente (0), medio (1) e forte (2). La temperatura è stata classificata come segue: <37,25°C (0), da 37,25 a 38,25°C (1), da 38,35 a 39,35°C (2) e >39,35°C (3). Il numero di scariche non formate nelle precedenti 24 ore è stato classificato come: nessuna (0), una (1) da due a tre (2), da quattro a cinque (3).

TABELLA 1. Comuni rimedi omeopatici per la diarrea acuta e indicazioni per il loro impiego^{24,25}

Arsenicum album (arsenico triossido)	
Mente:	Grande ansia e irrequietezza. Agitato a letto. Spaventato, non vuole rimanere solo.
Generale:	Prostrazione. Peggioramento dopo mezzanotte. Calore bruciante, con sete per piccole quantità. Tremori, meglio quando coperto, sudore freddo. Vomito subito dopo aver mangiato o bevuto.
Feci:	Acridi, brucianti, che provocano escoriazioni. Diarrea peggiore di notte, dopo la mezzanotte. Putrida, sanguinolenta, con odore di uova marce.
Chamomilla (camomilla tedesca)	
Mente:	Capriccioso; irritabile; litigioso; non gradisce nulla. Chiede qualcosa, che poi rifiuta, con grande agitazione, sensibile al dolore; lamentoso; delirante. Meglio quando viene portato in braccio.
Generale:	Una guancia rossa, l'altra pallida; caldo; peggio con bevande calde, meglio con quelle fredde; peggio di sera, fino a mezzanotte.
Feci:	Verdi, poltacee, nauseabonde, come grasso macinato. Diarrea durante la dentizione. Odore di uova marce; coliche con diarrea, meglio dopo la scarica.
Mercurius vivus (argento vivo, mercurio metallico)	
Mente:	Rallentato, letargico, memoria debole.
Generale:	Brividi alternati a sudorazione calda e profusa. Peggio di sera e di notte. Salivazione profusa, respiro fastidioso, lingua con disegni frastagliati. Sete violenta di bevande fredde. Coliche addominali, meglio sdraiati.
Feci:	Poltacee, scarse, da cibi non digeriti, sanguinolente. Acridi, corrosive, schiumose, gialle. Odore acre.
Podophyllum (mela di maggio)	
Mente:	Diarrea dopo eccitazione mentale. Agitato e irrequieto.
Generale:	"Gagging" o conati di vomito a vuoto. Crampi violenti ai piedi, alle gambe e alle cosce. La testa suda durante il sonno. Sete di grandi quantità di acqua fredda.
Feci:	Abbondanti, frequenti, a getto, senza dolore, acquose. Con sangue e muco verde, molto fastidiose. Prolasso rettale. Esausto dopo la scarica. Diarrea durante la dentizione, dopo frutta.
Sulphur (fiori di zolfo)	
Mente:	Irritabile, indifferente, che piange.
Generale:	Sudorazione fredda alla faccia e ai piedi. Cerchiatura bluastra degli occhi, debolezza. Sete di bevande fredde, scarso appetito.
Feci:	Diarrea peggiore di notte, dopo il latte; scariche improvvise, involontarie. Peggio alle 5 del mattino. Anello rosso intorno all'ano. Feci acridi, nauseanti. Senza dolore; acide; inconsistenti; acquose. Odore di uova marce.

* Il grassetto indica i sintomi più importanti per ogni medicina.

da sei a sette (4), da otto a nove (5), e dieci o più (6). La disidratazione è stata indicata come di tipo A (0), tipo B (1) e tipo C (2).

Un colloquio e una valutazione omeopatica sono stati condotti da un omeopata esperto statunitense, fra cui due degli Autori (JJ, DC). Sono state raccolte informazioni sulle caratteristiche delle feci, sul dolore addominale e/o il vomito, il carattere e il temperamento del bambino, l'entità della sete e dell'appetito, la presenza di febbre, il meteorismo addominale, le alterazioni del sonno, l'entità della sudorazione e altri segni e sintomi caratteristici, per poi introdurre in un sistema esperto omeopatico computerizzato (RADAR, Archimed, Inc, Namur, Belgio). I risultati dell'analisi computerizzata sono stati utilizzati per prescrivere un farmaco omeopatico individualizzato per ogni bambino. Le indicazioni per alcuni dei rimedi omeopatici più comuni per la diarrea acuta sono elencate nella Tabella 1^{24,25}. Durante lo studio a ogni bambino è stato prescritto un solo farmaco omeopatico.

Le medicine omeopatiche che vengono utilizzate normalmente per la diarrea acuta erano disponibili presso la sede dello studio. Per ognuno di questi preparati, vi era una scatola di: flaconi in ordine numerato sequenzialmente che erano stati precedentemente randomizzati in medicamento di trattamento o di controllo, utilizzando una tabella di numeri random in blocchi di quattro. Queste sostanze erano state preparate negli Stati Uniti da un farmacista omeopatico mediante impregnazione di pillole composte per l'85% di zucchero e il 15% di lattosio con una diluizione omeopatica liquida nella potenza 30C (la sostanza attiva veniva diluita 1:100 in una soluzione acqua/alcol 30 volte, per una concentrazione finale di 1×10^{-6}).

Pillole identiche, senza preparato omeopatico, sono state utilizzate come placebo. Le pillole per la terapia e il placebo non erano distinguibili in base al sapore, all'odore o al colore, ed erano state confezionate in flaconi di plastica blu identici, sigillati in laboratorio e aperti solo dopo la consegna al paziente. Quando veniva prescritta una terapia omeopatica, si prendeva il primo tubo dalla scatola con quel preparato e veniva data al paziente. In tal modo, sia i pazienti che i sanitari erano in cieco nei confronti del gruppo di trattamento.

Ai genitori è stato spiegato di somministrare al bambino una pillola di preparato per via orale dopo ogni scarica non formata e gli

è stata consegnata anche una semplice scheda con diagrammi di facile comprensione per la registrazione del tipo e dell'ora delle scariche nelle successive 24 ore. Quotidianamente, per i 5 giorni successivi, gli operatori sanitari della comunità hanno eseguito visite domiciliari di controllo, per valutare con i genitori le informazioni relative alle scariche registrate nelle schede, la comparsa di ulteriori sintomi, lo stato di disidratazione del bambino e per lasciare una nuova scheda per la registrazione da parte dei genitori delle scariche nelle successive 24 ore. Ogni bambino con peggioramento delle condizioni, per un cambiamento delle condizioni di idratazione o per un aumento del numero delle scariche, veniva inviato nuovamente al centro per un ulteriore trattamento. Allo scadere dei 5 giorni, i bambini sono stati nuovamente pesati.

A causa del ritardo di tempo nella comunicazione dei risultati di laboratorio, nella maggior parte dei casi i bambini con parassiti nelle feci non sono stati identificati fino al termine del periodo di trattamento. Farmaci antiparassitari classici sono stati prescritti al termine del trattamento di 5 giorni ai bambini con parassiti nelle feci.

La durata della diarrea è stata definita come il numero di giorni tra l'ingresso nello studio e il momento in cui si avevano meno di tre scariche non formate al giorno per 2 giorni consecutivi. Questa definizione era stata utilizzata nello studio preliminare²⁴, ed era stata scelta prima della raccolta dei dati come indice principale del risultato. Sono state valutate anche altre variabili, come il numero di giorni per raggiungere un numero di scariche non formate inferiore almeno del 50% a quello della prima visita (un indice impiegato da altri studi recenti sulla diarrea)^{28,30}, il numero di giorni per la prima scarica formata e il punteggio medio per la diarrea per ogni singolo caso nell'arco dei 5 giorni di trattamento.

Tutte le analisi statistiche sono state condotte prima dell'apertura dei codici di randomizzazione, utilizzando il programma Epi-Info (USC, Incorporated, Stone Mountain, GA). I calcoli per le dimensioni dei campioni, con una potenza dell'80% e un α di 0,05 (test a due code) hanno indicato che erano necessari 100 bambini per evidenziare una differenza di 1 giorno nella durata della diarrea, valore che gli Autori ritenevano clinicamente significativo. Le differenze nelle caratteristiche descrittive al momento della prima visita sono state

TABELLA 2. Confronto delle caratteristiche descrittive alla prima visita: gruppi in trattamento e di controllo (medie con deviazioni standard)

	Trattamento (n = 43)	Controllo (n = 44)	Valore di P
Età, mesi	19,6 (12,5)	17,8 (10,4)	0,56
Statura, cm	75,7 (8,0)	76,4 (9,0)	0,70
Peso, kg	9,8 (1,9)	9,5 (2,3)	0,61
Peso/altezza, percentile	48,5 (25,0)	42,1 (30,5)	0,29
Feci non formate nelle ultime 24 ore	7,9 (3,6)	7,5 (3,8)	0,62
Giorni precedenti con diarrea	2,6 (1,9)	2,6 (1,5)	0,87
Ponteggio per la diarrea	5,5 (1,8)	5,6 (2,0)	0,79

TABELLA 3. Confronto delle caratteristiche descrittive alla prima visita: gruppi in trattamento e di controllo

	Trattamento, % (n = 43)	Controllo, % (n = 44)	Valore di P
Al momento allattati al seno	40	50	0,33
Disidratazione tipo A	74	70	0,87
Precedente trattamento reidratante orale	9	14	0,53
Precedente trattamento allopatico	21	11	0,23
Analisi delle feci	(n = 37)	(n = 37)	
<i>Escherichia coli</i> (EPEC)	37	27	0,34
Rotavirus	7	7	1,00
Parassiti			
<i>Entamoeba histolytica</i>	5	5	1,00
<i>Giardia lamblia</i>	16	22	0,55
Altri	11	14	0,72

TABELLA 4. Preparati omeopatici prescritti nel trattamento della diarrea acuta dell'infanzia, trattamento vs controllo

Preparato	Trattamento (n = 43)	Controllo* (n = 44)	Valore di P
<i>Podophyllum</i>	14	13	27 (31,0)
<i>Chamomilla</i>	8	5	13 (14,9)
<i>Arsenicum album</i>	5	6	11 (12,6)
<i>Calcarea carbonica</i>	5	2	7 (8,0)
<i>Sulphur</i>	4	2	6 (6,8)
<i>Mercurius vivus</i>	1	3	4 (4,6)
<i>Pulsatilla</i>	1	3	4 (4,6)
<i>Phosphorus</i>	2	1	3 (3,4)
Altri†	3	9	12 (13,8)

* In realtà, i controlli hanno ricevuto un placebo predetto in modo da somigliare ai preparati elencati.

† Due prescrizioni ciascuna: China, Gambogia. Una prescrizione ciascuna: Aethusia, Aloe, Belladonna, Bryonia, Colchicum, Croton

confrontate tramite *t*-test a due campioni, a due code per i dati continui, e il test del χ^2 per i dati non continui. Il test di Wilcoxon per dati non parametrici è stato utilizzato per confrontare gli indici prognostici. Per stabilire se la durata della diarrea prima dell'ingresso nello studio si correlasse con la risposta al trattamento abbiamo impiegato un rapporto di probabilità stratificato di Mantel-Haenszel.

RISULTATI

Inizialmente, 92 bambini sono stati assegnati ai gruppi di trattamento e di controllo. Cinque casi, tre del gruppo trattato e due controlli, erano stati inseriti erroneamente nello studio da personale locale e sono stati esclusi dopo che l'esame delle cartelle ha evidenziato che non soddisfacevano i criteri di selezione.

TABELLA 5. Confronto degli esiti del trattamento omeopatico vs il controllo nel trattamento della diarrea acuta dell'infanzia

	Trattamento (n = 40)	Controllo (n = 41)	P*
Giorni fino a <3 scariche non formate per 2 giorni consecutivi			
Mediana	2,5	4,0	0,048
Media (DS)	3,0 (1,9)	3,8 (1,7)	
Giorni per un miglioramento del 50%			
Mediana	1,0	2,0	0,036
Media (DS)	1,9 (1,4)	2,7 (1,7)	
Giorni prima della prima scarica formata			
Mediana	3,0	5,5	0,054
Media (DS)	3,6 (1,9)	4,4 (1,8)	
Punteggio medio della diarrea			
Mediana	2,0	2,4	0,037
Media (DS)	2,0 (1,0)	2,7 (1,6)	
Variazione di percentile del valore peso/statura			
Mediana	6,0	1,0	0,30
Media (DS)	4,6 (9,3)	2,8 (9,8)	

* In base al test di Wilcoxon per somma di ranghi.

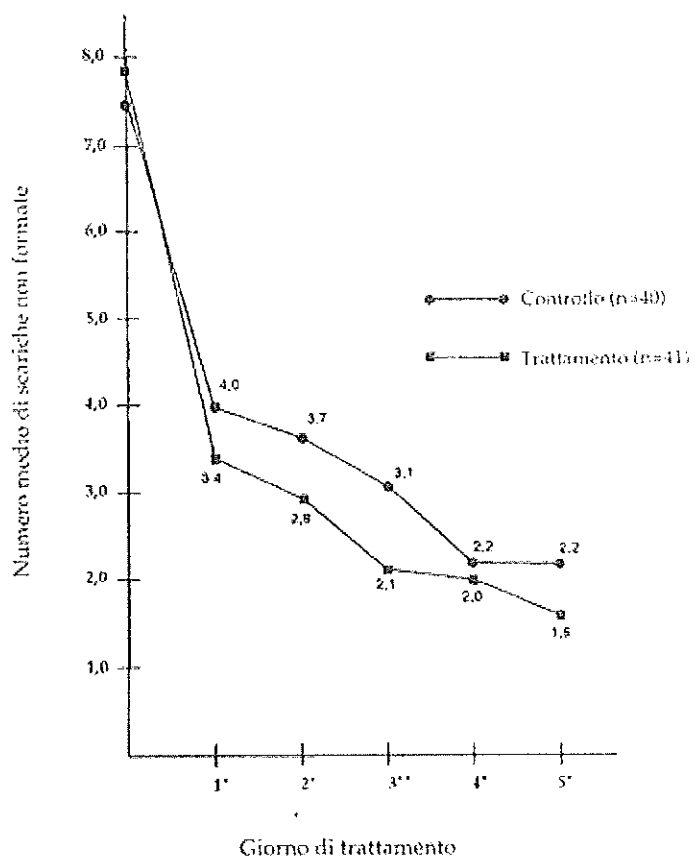


Figura. Confronto del numero medio di scariche in base ai giorni di trattamento, trattamento omeopatico vs controllo nella diarrea acuta dell'infanzia. *, NS; **, $P < 0,05$.

Questo è avvenuto prima dell'esecuzione delle analisi dei dati o dell'apertura dei codici di randomizzazione. Tre di loro avevano già ricevuto più di una dose di un preparato antidiarroico, uno aveva meno di 6 mesi e uno aveva presentato solo due scariche non formate nelle 24 ore precedenti l'ingresso nello studio. Quattro pazienti sono stati persi al follow-up per l'impossibilità di trovarne il domicilio (due del gruppo trattato e

TABELLA 6. Odds ratio (con intervalli di confidenza) della durata della diarrea dopo trattamento (non corretto) confrontata con la stratificazione di Mantel-Haenszel per i giorni di diarrea prima dell'ingresso nello studio

	Attivo	Placebo	Odds ratio	IC al 95%*
Durata dopo il trattamento (non corretta)	n = 40	n = 41		
≤2 g	20	11		
>2 g	20	30	2,73	0,98-7,70
Giorni di diarrea prima dell'ingresso nello studio				
Giorni precedenti ≤1	n = 14	n = 13		
Durata dopo il trattamento				
≤2 g	5	4		
>2 g	9	9	1,25	0,19-8,55
Giorni precedenti >1, <5	n = 20	n = 19		
Durata dopo il trattamento				
≤2 g	13	6		
>2 g	7	16	4,33	1,01-19,6
Giorni precedenti ≥4	n = 5	n = 6		
Durata dopo il trattamento				
≤2 g	2	1		
>2 g	3	5	3,33	0,11-235
Mantel-Haenszel riassuntivo			2,73	0,99-8,00

* IC = intervallo di confidenza.

TABELLA 7. Confronto degli esiti in base alla presenza o assenza di un agente patogeno*, trattamento omeopatico vs controllo nel trattamento della diarrea acuta dell'infanzia (medie con deviazioni standard)

	Agente patogeno presente		Pt	Agente patogeno assente		Pt
	Trattamento	Controllo		Trattamento	Controllo	
	(n = 21)	(n = 21)		(n = 14)	(n = 15)	
Giorni fino a						
<3 scariche, 2 g	2,5 (1,7)	4,1 (1,8)	0,006	3,8 (1,8)	3,6 (3,0)	0,75
Miglioramento del 50%	1,6 (1,2)	2,5 (1,5)	0,034	2,4 (1,7)	2,7 (1,9)	0,42
Prima scarica formata	2,9 (1,7)	4,6 (1,6)	0,003	4,6 (1,7)	4,5 (2,1)	0,89
Punteggio medio della diarrea	1,7 (1,0)	2,8 (1,6)	0,006	2,4 (1,0)	2,8 (1,7)	0,43

* Comprende *Escherichia coli* enteropatogeno, rotavirus, *Entamoeba histolytica* e *Giardia lamblia*.

† In base al test per ranghi di Wilcoxon.

due controlli). Inoltre, due bambini sono stati esclusi dallo studio prima del termine del trattamento da parte dei genitori, che hanno deciso di seguire un'altra terapia, uno per ogni gruppo. Tutti i restanti 81 bambini hanno completato il follow-up di 5 giorni.

Nelle Tabelle 2 e 3 presentiamo un confronto delle caratteristiche descrittive all'ingresso nello studio degli 87 bambini candidati. Non vi erano differenze significative fra il gruppo trattato e il gruppo di controllo nel numero medio di scariche non formate nelle 24 ore precedenti, nella durata della diarrea prima dell'ingresso nello studio e nel punteggio per la diarrea. Non vi era una differenza significativa fra i due gruppi nella percentuale di bambini che avevano ricevuto in precedenza una TRO o farmaci antidiarroidici. Campioni di feci sono stati prelevati in 74 dei bambini selezionati, 37 per ogni gruppo. Uno o più agenti ritenuti patogeni nella diarrea acuta dell'infanzia sono stati identificati nel 59% dei campioni, fra i quali *E. coli* con i sierotipi 055, 086, 011, 0119, 0125, 0126, 0127, 0128, 0142 e 0114, rotavirus, *Entamoeba histolytica* e *Giardia lamblia*. Non è stata isolata *Shigella* o *Salmonella*, mentre non erano disponibili le tecniche per l'individuazione dei ceppi enterotossigeni di *E. coli* (ETEC).

Pur essendo state prescritte 18 differenti prepara-

zioni omeopatiche ai bambini dello studio, le tre più frequenti, *Podophyllum*, *Chamomilla* e *Arsenicum album*, sono state utilizzate in quasi il 60% dei casi (Tabella 4). L'86% dei casi ha assunto le otto preparazioni più frequentemente utilizzate. Fra i due gruppi non vi sono state differenze per quanto riguarda la compliance, in base a quanto segnalato dai genitori durante le visite quotidiane. Durante i 5 giorni dello studio, i genitori di 11 bambini hanno somministrato farmaci antidiarroidici, sei nel gruppo di controllo e cinque nel gruppo trattato. Non sono stati riportati effetti collaterali né nel gruppo trattato né in quello di controllo.

Gli esiti nei due gruppi sono illustrati nella Tabella 5. I risultati per l'indice prognostico principale, il numero di giorni necessario per avere meno di tre scariche non formate al giorno per due giorni consecutivi, come anche due dei tre indici secondari, hanno mostrato una significativa associazione positiva con il trattamento, che ha raggiunto la significatività statistica a $P < 0,05$. Si deve notare che tutti questi indici sono intimamente correlati. Nei 5 giorni del periodo di trattamento non abbiamo osservato differenze significative fra i due gruppi nelle variazioni di percentile per il rapporto peso-altezza.

Nella Figura è tracciato un grafico del numero medio di scariche quotidiane per ognuno dei due gruppi. Il gruppo trattato presentava in 3ª giornata un valore significativamente inferiore a quello dei controlli ($P < 0,05$). Nel gruppo trattato, il numero medio di scariche non formate era sceso a meno di tre in seconda giornata, mentre nei controlli questo è avvenuto in 4ª giornata.

L'odds ratio non corretta per i casi con una durata della diarrea dopo il trattamento ≤ 2 giorni rispetto a quelli con durata > 2 giorni era di 2,7 (0,98-7,70) (Tabella 6). Abbiamo costruito una stratificazione in tre sottogruppi per permettere un'analisi stratificata in base alla durata della diarrea prima del trattamento; i casi in cui la diarrea era stata presente per un massimo di 24 ore, quelli con durata compresa fra 24 ore e 5 giorni, e quelli con diarrea con durata superiore ai 5 giorni. I risultati della stratificazione secondo Mantel-Haenszel utilizzando questi sottogruppi non hanno evidenziato variazioni nel valore di odds ratio. Il sottogruppo dei bambini con diarrea > 24 ore e < 5 giorni presentava l'associazione più stretta fra trattamento e durata più breve della diarrea, rispetto al placebo. L'analisi per sottogruppi in base alla compliance dei pazienti, al medico e alle prescrizioni omeopatiche non ha evidenziato differenze significative.

Anche se il campione studiato era troppo piccolo per condurre confronti specifici sugli esiti in base ai singoli patogeni, l'esito dei casi in cui era stato identificato un organismo patogeno ha mostrato una associazione positiva altamente significativa con il trattamento (Tabella 7). Questa associazione non si è modificata neppure dopo esclusione dalle analisi dei casi con *G lamblia* ed *E histolytica* come agenti patogeni, che sono endemici in Nicaragua e svolgono un ruolo poco chiaro come agenti causali della diarrea acuta¹⁶. Non vi erano differenze di esito nei casi in cui non è stato identificato un agente patogeno.

DISCUSSIONE

Attualmente, non esiste nessuna spiegazione scientifica per il meccanismo di azione dell'omeopatia. Tuttavia, le numerose segnalazioni aneddotiche sulla sua efficacia e il suo utilizzo da parte di milioni di persone in tutto il mondo indicano la necessità di un'attenta valutazione scientifica di questo approccio. In questo studio, il nostro scopo era accertare se fosse presente un'associazione clinicamente e statisticamente significativa con la terapia omeopatica, piuttosto che scoprirne i meccanismi di azione.

Questi risultati hanno dimostrato una riduzione statisticamente significativa nella durata della diarrea nel gruppo che assumeva i preparati omeopatici. Questa riduzione di 0,8 giorni per episodio potrebbe rivelarsi importante sul piano clinico, riducendo la disidratazione e la malnutrizione post-diarrea, e diminuendo anche il peso per la madre. Poiché viene indicato che la durata media di un episodio di diarrea acuta nell'infanzia si aggira fra 5 e 6 giorni^{26,31}, questa riduzione del 15% potrebbe portare a una significativa diminuzione della morbidità. L'assenza di una differenza significativa nelle variazioni del valore percentuale del rapporto peso/altezza potrebbe dipendere dal

fatto che ambedue i gruppi hanno ricevuto una TRO, che probabilmente ha evitato la disidratazione e il calo ponderale gravi.

La differenza significativa nel numero medio di scariche quotidiane al 3° giorno, che conferma il dato dello studio preliminare²⁶, suggerisce che l'utilità di questo trattamento potrebbe rivelarsi nelle prime fasi della diarrea. Poiché più dell'80% degli episodi di diarrea acuta si risolve spontaneamente entro 1 settimana³¹ e la durata media della diarrea prima dell'ingresso nello studio era di 2,6 giorni, non deve sorprendere che in 4ª e 5ª giornata (che sarebbero in realtà il sesto e il settimo giorno di diarrea) la differenza nel numero di scariche giornaliere fra i due gruppi fosse modesta.

Poiché abbiamo incluso nello studio i bambini con diarrea presente già da 6 o 7 giorni, si potrebbe pensare che alcuni di questi bambini fossero già in via di guarigione, indipendentemente dal tipo di trattamento ricevuto. Tuttavia, la stratificazione in base alla durata della diarrea prima dell'ingresso nello studio non ha mutato i risultati, indicando così che il "bias" derivante dall'inclusione di questi bambini non era selettivo. L'inserimento di questi bambini nello studio potrebbe aver diminuito qualunque associazione apparente con la terapia, poiché ambedue i gruppi avrebbero mostrato una durata della diarrea inferiore dopo il trattamento.

Il dato di un'associazione fortemente positiva con il trattamento nei casi in cui era identificabile un agente eziologico era emerso anche in occasione dello studio preliminare, ma deve essere interpretato con cautela, poiché non sono stati utilizzati metodi per l'identificazione di altri possibili patogeni, come gli *E coli* enterotossigeni. In genere, la conoscenza dell'agente eziologico specifico non è un dato utilizzato dall'omeopata per decidere il tipo di farmaco omeopatico, anche se questo campo potrebbe divenire oggetto di studio in future ricerche con campioni più numerosi mediante l'analisi dei diversi sottogruppi.

La natura soggettiva delle indicazioni dei genitori sul numero quotidiano delle scariche non formate potrebbe essere oggetto di discussione. Le visite domiciliari quotidiane ravvicinate con l'esame delle schede da parte degli operatori sanitari avevano lo scopo di incoraggiare una maggiore precisione nelle segnalazioni dei genitori. È probabile che ogni fattore fonte di distorsione nella raccolta dei dati si sia verificato casualmente in ognuno dei due gruppi e che non abbia influenzato la globalità dei risultati.

Un problema metodologico connesso con questo e ogni altro studio sull'omeopatia è costituito dall'impiego di più di un preparato. Poiché, per definizione, il trattamento omeopatico richiede l'individualizzazione della medicina per il singolo paziente, in questo studio sono stati utilizzati diversi preparati. Poiché la maggior parte degli studi clinici valuta gli effetti di un farmaco specifico, è insolito che vengano utilizzate più sostanze. In questo studio, il nostro scopo era valutare il sistema del trattamento omeopatico, piuttosto che i singoli farmaci.

Questo studio suggerisce che un trattamento omeopatico della diarrea acuta potrebbe associarsi con una

riduzione significativa della durata della diarrea nei bambini nicaraguensi. Poiché le risorse sono ridotte nei paesi in via di sviluppo, sono opportuni altri studi in altre zone per stabilire se questi risultati siano realmente veritieri, prima che un trattamento omeopatico della diarrea dell'infanzia possa trovare una giustificazione. Questi studi dovrebbero valutare popolazioni di maggiori dimensioni, seguite per periodi più lunghi. Sarebbe anche utile valutare la risposta terapeutica per i singoli agenti eziologici, oltre che stabilire se con questo tipo di terapia sia osservabile un qualche effetto sullo stato nutrizionale a lungo termine e sulla frequenza di recidive.

RINGRAZIAMENTI

Questo progetto è stato finanziato con contributi della Boiron Research Foundation, Norwood, PA, e della Standard Homeopathic Company, Los Angeles, CA. Vorremmo ringraziare anche la Archibel, Inc, Namur, Belgio, per l'uso del programma omeopatico computerizzato RADAR, e le seguenti persone: Germán Guajardo Bernal, Matilde Flores, Laurie Soloff, Margarita Paniagua Gaitán e Felix Espinoza Casares.

BIBLIOGRAFIA

- Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco FL. Unconventional medicine in the United States. *N Engl J Med*. 1993;328:246-252
- Wharton R, Lewith G. Complementary medicine and the general practitioner. *Br Med J*. 1986;292:1498-1500
- Bouchayer F. Alternative medicines: a general approach to the French situation. *Complementary Med Res*. 1990;4:4-8
- Kashore J. Homeopathy: the Indian experience. *World Health Forum*. 1985;4:105-107
- Anonymous. When to believe the unbelievable. *Nature*. 1988;333:787
- Nesch G, Gutmann V. Scientific foundations of homeopathy. English ed. Germany: Barthel & Barthel Publishing; 1987
- Davenas E, Beauvais JA, Oberbaum M, et al. Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE. *Nature*. 1988;333:816-818
- Reilly DF, Taylor MA, McSharry C, Aitchison T. Is homeopathy a placebo response? Controlled trial of homeopathic potency, with pollen in hay fever as model. *Lancet*. 1986;ii:881-885
- Fisher P, Greenwood A, Huskisson EC, Turner P, Belon P. Effect of homeopathic treatment on fibrositis (primary fibromyalgia). *Br Med J*. 1989;299:365-366
- Fedley JP, Smirou D, D'Adhemar D, Balducci F. A controlled evaluation of a homeopathic preparation in the treatment of influenza-like syndromes. *Br J Clin Pharmacol*. 1989;27:329-335
- Shupley M, Berry H, Broster G, et al. Controlled trial of homeopathic treatment of osteoarthritis. *Lancet*. 1983;i:97-98
- Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Clinical trials of homeopathy. *Br Med J*. 1991;302:316-323
- Snyder DC, Merson MH. The magnitude of the global problem of acute diarrheal disease: A review of active surveillance data. *Bull WHO*. 1982;60:605-613
- Rational use of medication in the management of acute diarrhea in children. Washington, DC: Pan American Health Organization; 1991. (Series for directors of health programs; no. 23)
- Action against diarrhea and acute respiratory diseases. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1990. Publication no. 71
- Paniagua G. *Infant Diarrhea in León, Nicaragua*. Stockholm, Sweden: Karolinska Institute; 1988. Dissertation
- Program for control of diarrheal diseases: eighth program report, 1990-91. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1992. WHO/CDD/92.38
- World Health Organization. Drugs in the management of acute diarrhea in infants and young children. *Drug Inf Bull*. 1985;PDT/D185.2
- Feechem R. Preventing diarrhoea: what are the policy options? *Health Policy Plan*. 1986;1:109-117
- Kumate J, Isibasi A. Pediatric diarrheal diseases: a global perspective. *Pediatr Infect Dis*. 1986;5:S21-S28
- Schorling JB, De Sousa MA, Guerrant RL. Patterns of antibiotic use among children in an urban Brazilian slum. *Int J Epidemiol*. 1991;19:293-299
- Lansang M, Lucas-Aquino R, Tupasi T, et al. Purchase of antibiotics without prescription in Manila, the Philippines. Inappropriate choices and doses. *J Clin Epidemiol*. 1990;43:61-67
- Coulter HL. Divided legacy: a history of the schism in medical thought. Washington, DC: Wehawken Book Company; 1973;III:285-316
- Bell J. The homeopathic therapeutics of diarrhea, dysentery, cholera, cholera morbus, and cholera infantum. Philadelphia: F. E. Boericke; 1888
- Panos M, Heimlich J. Homeopathic medicine at home. Los Angeles: J.P. Tarcher, Inc; 1980;135-136
- Jacobs J, Jiménez LM, Gloyd S, Careres FE, Gaitán MP, Crothers D. Homeopathic treatment of acute childhood diarrhoea. *Br Homeopath J*. 1993;82:83-86
- World Health Organization. Supervisory skills-treatment of diarrhea. Programme for Control of Diarrhoeal Diseases. Geneva: World Health Organization; 1987
- Eriksen C, Johnson P, DuPont H, Morgan D, Bitsura J, DeLaCadena F. Ciprofloxacin or trimethoprim-sulfamethoxazole as initial therapy for traveler's diarrhea. *Ann Intern Med*. 1987;106:216-220
- Boericke W. *Pocket Manual of Homeopathic Materia Medica*. 9th ed. New Delhi: B. Jain Publishers; 1971
- Goodman L, Trenholm G, Kaplan R, et al. Empiric antimicrobial therapy of domestically acquired acute diarrhea in urban adults. *Arch Intern Med*. 1990;150:541-546
- McAuliffe JF, Shields DS, de Sousa MD, Sakell J, Schorling J, Guerrant RL. Prolonged and recurring diarrhea in the northeast of Brazil: examination of cases from a community based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1986;5:902-906

Traduzione a cura di L. Rosti