

Medicina biológica

Medicina

en ortopedia,

antihomotóxica

traumatología y

en la práctica clínica

reumatología

Heinrich Hess



Editor

Prof. Dr. Heinrich Hess
St. Elisabeth-Klinik
Kapuzinerstraße 4
66740 Saarlouis
Alemania

El director y los autores han realizado un esfuerzo encomiable para garantizar que la descripción de las opciones terapéuticas refleje los conocimientos y la experiencia actuales. No obstante, dado que la eficacia de un medicamento o de un método terapéutico depende de cada persona, las recomendaciones colectivas sirven únicamente como orientación aproximada. Por consiguiente, el lector es responsable de verificar la idoneidad de las indicaciones y la posología de los medicamentos y métodos mencionados para la persona afectada.

Las marcas comerciales registradas no siempre están señaladas específicamente como tales. No debe suponerse que la reproducción de nombres registrados, nombres comerciales y nombres de productos que no incorporen el símbolo correspondiente indica que dichos nombres no están protegidos por las leyes de marcas comerciales y de protección de marcas comerciales y que, por consiguiente, cualquiera puede utilizarlos.

El editor y el director han procurado por todos los medios ponerse en contacto con todos aquellos que poseen los derechos sobre las ilustraciones tomadas de otras obras impresas. En los pocos casos en los que no ha sido posible, se invita a las personas interesadas a ponerse en contacto con el editor para poder recibir los honorarios acostumbrados.

Los autores y el editor conservan todos los derechos, incluidos los derechos de reimpresión, cualquier forma de reproducción y traducción. Se prohíbe la reproducción de esta obra en cualquier forma (fotocopia, microfilm u otros métodos), así como su procesamiento electrónico, copia o distribución sin la autorización escrita del editor.

1ª edición en español 2009.
ISBN 3-936676-30-5

© Edición en alemán 1998 de Aurelia-Verlag GmbH.
© Edición en inglés 2001 de Aurelia-Verlag GmbH.
P.O. Box 10 00 45, 76481 Baden-Baden, Alemania.
info@aurelia-verlag.de
www.aurelia-verlag.de

Editado por Bettina Nellen, Alemania.
Traducción al español de CELER SOLUCIONES, S.L.,
España.
Revisión técnica por Dr. José Manuel Molino, España.
Producción coordinada por Nicole Kaiser, Alemania.
Diseño de Dunja Nonnenmacher, Alemania.
Composición e impresión de Konkordia GmbH, Bühl,
Alemania.

Impreso en Alemania, KK
Nº. de artículo 51569

2 Farmacodinamia y sistemas complejos

Anita Conforti, Simone Bertani, Sabrina Lussignoli, Paolo Bellavite

Un medicamento o fármaco (del griego *farmakon*, principio activo) es cualquier sustancia capaz de influir en los procesos biológicos de un organismo vivo. Según esta definición, todas las sustancias existentes, ya sean naturales o sintetizadas en un laboratorio, pueden considerarse fármacos. Sin embargo, la costumbre es interpretar el término *fármaco* de una manera más estrecha, para referirse únicamente a las sustancias que pueden utilizarse para la prevención, el diagnóstico o la curación de enfermedades.

La farmacodinamia en el sentido clásico es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y su mecanismo de acción. Los efectos de la mayoría de los fármacos son consecuencia de sus interacciones con macromoléculas del organismo vivo, denominadas receptores, que ejercen una función concreta, como el reconocimiento de sustancias endógenas (neurotransmisores, hormonas, factores de crecimiento, etc.) o el transporte de iones a través de la membrana celular.

Por ejemplo, el receptor de la D-tubocurarina (una sustancia que provoca parálisis muscular) es a la vez un receptor del neurotransmisor acetilcolina, en tanto que el receptor de la digoxina (un medicamento empleado en la descompensación cardíaca) es una enzima que transporta iones a través de la membrana celular y se conoce como Na^+/K^+ -ATPasa.

Algunos fármacos no necesitan receptores para actuar. El uso de bicarbonato para tratar el ácido gástrico, por ejemplo, se fundamenta únicamente en sus propiedades acidobásicas sin que sea necesario un receptor. Asimismo, algunos medicamentos pueden ser captados no sólo por receptores específicos, sino también por componentes tisulares y proteínas plasmáticas, sin ejercer efectos biológicos relevantes eviden-

tes de ningún tipo; en este caso, los lugares de captación pueden desempeñar una función de almacenamiento o transporte. La identidad y la función de un receptor farmacológico no siempre se conocen en su totalidad.

Por tanto, un fármaco no crea un efecto completamente nuevo; sencillamente modula una función existente al modificar el estado del receptor por el que es captado. A partir de la interacción entre el medicamento y el receptor surge la cascada de procesos bioquímicos y fisiológicos que caracterizan la reacción al medicamento. En la mayoría de los casos, el fármaco y el receptor sólo se unen mediante fuerzas químicas débiles y este enlace se mantiene durante un tiempo limitado. Por consiguiente, se habla de interacciones reversibles.

Los enormes avances acaecidos en la ciencia médica en los últimos 50 años confirman que el organismo humano es un sistema dinámico extraordinariamente complejo en el que numerosas variables actúan de forma simultánea. Sin embargo, el conocimiento de los componentes individuales y su función no resulta suficiente para explicar el organismo como un todo. En realidad, la complejidad, aunque no se limita a los sistemas vivos, es un rasgo característico de ellos. Un sistema complejo contiene más información que la suma de sus partes. Por ejemplo, una proteína consta de aminoácidos que deben estar presentes en un orden determinado; si no siguen esta secuencia, la proteína no puede funcionar (p. ej., como una enzima). La propiedad de función enzimática no depende de un aminoácido concreto, sino de su totalidad. Este principio se aplica igualmente al organismo como un todo, que, aunque capaz de desdoblarse en componentes, posee características y funciones que representan algo más que la suma de cada uno de sus componentes.

En el mismo sentido, nuestros conocimientos del mecanismo de acción de los medicamentos no puede reducirse simplemente a un estudio de la interacción (aunque con una importancia fundamental) con el receptor, sino que debe adaptarse a una visión más amplia del organismo y la enfermedad^{1,2}.

2.1 Homeostasis: el organismo humano. Un sistema dinámico complejo

Todos los sistemas vivos poseen fundamentalmente dos propiedades: una capacidad continua de autoorganización e interacción con el mundo exterior. La capacidad de autoorganización se basa en la presencia de varias entidades (iones, moléculas, agregados moleculares, células, órganos y tejidos) que se acoplan mediante interacciones recíprocas y se organizan en la estructura del sistema. El ejemplo más sencillo es la célula, cuya membrana la separa de su ambiente externo y mantiene un equilibrio de sustancias y cargas eléctricas. Esta disposición permite diversas funciones, como la producción de energía por las mitocondrias, la síntesis y liberación de mediadores por las terminaciones nerviosas y la activación del movimiento muscular. Las células utilizan estas diferencias y asimetrías para generar señales, información y energía. Por tanto, la transmisión de impulsos nerviosos se fundamenta en el equilibrio de sodio-potasio en la membrana de la fibra muscular y la división celular requiere el transporte de iones hidrógeno desde el interior al exterior de la célula (alcalinización del plasma celular).

Sin embargo, la capacidad de mantener estructuras complejas no puede persistir sin la contribución del ambiente externo y la vida sólo es posible como consecuencia del intercambio de materia y energía entre el sistema vivo y su medio ambiente. En realidad, la estabilidad termodinámica de un sistema se garantiza por el intercambio continuo con el entorno, de modo que la vida y la salud sólo existen porque los

organismos vivos son sistemas abiertos capaces de mantener ciertas constantes (o más correctamente, variables) entre determinados límites, parámetros bioquímicos o funciones para mantener el funcionamiento adecuado del organismo como un todo. Esta capacidad se denomina *homeostasis*, y no debe confundirse con el equilibrio estacionario. Los diversos sistemas no se encuentran en equilibrio en todo momento. Más bien, fluctúan continuamente en función de la intensidad de los fenómenos individuales en que se basan para mantenerlos alejados del equilibrio a través de una entrada continua de energía.

Con los avances de los conocimientos biomédicos, la complejidad de los sistemas que desempeñan varias funciones se ha hecho cada vez más patente y nuestra idea de la homeostasis ha pasado a ser más integral. Aunque en un principio se consideraba que la homeostasis se aplicaba exclusivamente a la fisiología clásica de órganos, aparatos y sistemas (p. ej., circulación, sistema endocrino y sistema excretor), ahora se sabe que también se aplica a otros niveles: no sólo a células y moléculas (p. ej., concentraciones iónicas en el plasma celular, velocidad de catálisis por una enzima), sino también a sistemas responsables de regular la naturaleza y la integridad de información con importancia biológica (sistema inmunitario, sistema neuroendocrino, etc.). En la Tabla 2.1 aparecen ejemplos de fenómenos que se encuentran sujetos a una regulación homeostática.

Los receptores también están sometidos al objetivo continuo del control homeostático de su actividad, tanto en sentido cualitativo como cuantitativo. La ausencia de señales (en este caso, el medicamento) hace que la célula aumente el número de receptores para que haya más posibilidades de interactuar con el medicamento pertinente, de tal manera que se "comprende" la señal; un exceso de medicamento se compensa por una reducción del número de receptores y, por tanto, de la capacidad de respuesta.

Tabla 2.1: Ejemplos de sistemas homeostáticos.

HOMEOSTASIS = integración de todos los mecanismos que mantienen una variable fisiológica dentro de un intervalo necesario de valores
◆ Termorregulación
◆ Frecuencia cardíaca
◆ Presión arterial
◆ Glucemia
◆ Recuento leucocitario
◆ Duración del sueño
◆ Circulación celular
◆ pH plasmático
◆ Diuresis diaria
◆ Calcio intracelular
◆ Número de receptores intracelulares
◆ Cicatrización de heridas

Un equilibrio óptimo entre el mantenimiento de la estructura y la adaptación al medio externo constituye la base del funcionamiento adecuado del organismo y, en consecuencia, de la buena salud³.

2.2 El concepto de enfermedad

La enfermedad es, por su propia naturaleza, un trastorno del objetivo de la homeostasis biológica. Este trastorno origina un cambio patológico de las estructuras o funciones del organismo, de manera que son posibles cambios característicos en los niveles orgánico, celular y molecular. El término *enfermedad* es difícil de definir con precisión porque muchos fenómenos que se consideran patológicos tienen un fin biológico (aun cuando provoquen dolor): representan una transición a un estado de mejor vitalidad, energía y resistencia a influencias patógenas. Los sistemas biológicos homeostáticos que controlan la enfermedad son los responsables de provocar una parte importante de los procesos patológicos al activarse de manera insuficiente, excesiva o inapropiada. Por ejemplo, la inflamación es un proceso fisiopatológico que pretende reparar la lesión, con indepen-

dencia de si su origen es físico, químico o biológico, aunque la inflamación se transforma con bastante frecuencia en un mecanismo patógeno que intensifica la lesión original. El estímulo perjudicial inicia un proceso que supone la participación coordinada de varios componentes moleculares (proteínas plasmáticas, grasas, prostaglandinas, hormonas, péptidos, iones, etc.) y celulares (leucocitos, plaquetas, macrófagos, células endoteliales, neuronas, etc.).

Dado que la inflamación generalmente conlleva una alteración local del tejido, cada vez parece más evidente que diversos órganos y sistemas intervienen directa o indirectamente en su regulación. Los mismos mecanismos pueden actuar con fines defensivos u ofensivos y su interpretación es de importancia decisiva para dirigir el control y la modulación. Esto representa un obstáculo importante a cualquier intento de intervenir farmacológicamente. En realidad, el medicamento antiinflamatorio ideal debería estimular en teoría las funciones defensivas y reparadoras e inhibir simultáneamente las funciones destructivas y dolorosas. Por supuesto, no existen fármacos que ejerzan un efecto selectivo de este tipo, lo que obedece, entre otras causas, a que las diversas funciones son realizadas con frecuencia por los mismos mecanismos bioquímicos.

Una vez que han superado los sistemas de defensa inicial, los diferentes tipos de influencia etiológica (química, física, biológica y estados de deficiencia) inducen una lesión bioquímica estructural o funcional. La lesión provoca a su vez una respuesta de los sistemas biológicos homeostáticos, que por tanto ocupan la posición central en el desarrollo dinámico de una enfermedad: un funcionamiento adecuado permite la reparación y la recuperación, aunque por sí mismo puede originar una mayor lesión porque se inicia un tipo de retroalimentación positiva patológica.

Sin embargo, cuando la lesión es intensa o irreversible, la enfermedad alcanza un estado que ya no es posible invertir y puede sobrevenir la

muerte o una discapacidad permanente. Otra posible evolución del cuadro fisiopatológico es la adaptación, un acontecimiento que, en cierto sentido, se sitúa entre la curación y un estado patológico en la medida en que representa un nuevo estado de normalidad que se adapta a las circunstancias modificadas. Por ejemplo, si se ha reducido el área de intercambio alveolo-capilar por una lesión pulmonar, el sistema homeostático responsable de regular el nivel de oxigenación reacciona aumentando el número de eritrocitos (policitemia). La policitemia es normal en las personas que visitan regiones de altitudes elevadas, pero debe considerarse un estado patológico cuando se convierte en una adaptación duradera. Una vez corregido el cuadro de enfermedad pulmonar, la policitemia debería desaparecer.

En vista de la complejidad de los fenómenos fisiopatológicos, se podría tener la tentación de concluir que la enfermedad no puede describirse con exactitud y que, en consecuencia, resulta imposible diseñar una medida terapéutica totalmente racional y dirigida a curar la enfermedad. Si este fuera el caso, habría que conformarse con comprender determinados aspectos de la enfermedad (algo ciertamente posible en la actualidad) y tratar con antiinflamatorios o analgésicos o administrar un tratamiento basado en la reposición de sustancias deficientes para "curar" una enfermedad inflamatoria. Esto no significa que estos tratamientos no resulten útiles y eficaces en muchos casos ni que sean incapaces de estimular procesos de curación iniciados por el propio organismo. En su lugar, es cuestión de tener una idea realista de la naturaleza de la medida adoptada y de no excluir otras posibilidades o estrategias integradas⁴.

2.3 La ley de la similitud

La homeopatía con sus diversas ramas, que varían entre el método tradicional del Dr. Samuel Hahnemann y el tratamiento biológico antihomeotóxico, es un método que estimula la regula-

ción de la homeostasis, a diferencia de los intentos drásticos de modificar un aspecto único de la enfermedad. La homeopatía favorece el equilibrio de un organismo y no actúa sobre un único órgano; es un método que se centra en la información y no en la materia. Según la ley de la similitud, el principio esencial en que se basa la homeopatía, una enfermedad puede curarse administrando al paciente dosis bajas de una sustancia que en las personas sanas desencadena síntomas semejantes a los de la enfermedad (*Similia similibus curentur* = lo similar cura lo similar).

Esta ley es fundamentalmente empírica. Pueden encontrarse algunos ejemplos primitivos del uso de este principio en varias culturas y civilizaciones a lo largo de la historia. Sólo es necesario considerar algunas prácticas como el uso de decocciones de criaturas especialmente prolíficas (p. ej., avispas, mariposas) para tratar la esterilidad o la ingestión de órganos de enemigos muertos para adquirir su valor. Si ignoramos estos aspectos de la historia de la medicina, el primer uso sistemático de la ley de la similitud se remonta a finales del siglo XVIII, cuando se produjeron las primeras vacunas. Por supuesto, una vacuna tiene como objetivo prevenir la enfermedad y no curarla ante todo, aunque los antígenos moleculares han encontrado, no obstante, un uso cada vez mayor con el transcurso de los años en el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias.

Los primeros intentos de investigación experimental acerca del uso terapéutico de productos naturales (algunos de ellos tóxicos en dosis altas) fueron obra de H. Schulz, quien observó que varias toxinas tenían un efecto estimulante sobre el metabolismo de las levaduras si se administraban en dosis bajas. A partir de esta investigación y su colaboración con el psiquiatra R. Arndt, Schulz desarrolló el principio de los efectos bifásicos, la ley de Arndt-Schulz. Esta ley afirma que un estímulo débil acelera ligeramente un proceso vital, un estímulo medio lo potencia, un estímulo fuerte lo inhibe y un estímulo excesivo lo detiene⁵.

Desde mediados del siglo XX, a medida que se desarrollaron la química, la bioquímica y la inmunología, surgió gradualmente una interpretación científica de los sistemas biológicos y patológicos y varios investigadores comenzaron a reconsiderar la homeopatía a la luz de criterios modernos y del rigor científico. La ley de la similitud, los principios de acción de los medicamentos homeopáticos y el mecanismo de acción de dosis bajas y muy bajas fueron sometidos a un análisis crítico. La escuela antihomotóxica alemana^{6,7} principalmente llevó a cabo la investigación apropiada (desde los años cincuenta en adelante), lo que culminó en un análisis crítico del proceso inflamatorio, que incluso entonces se entendió como una reacción de defensa orgánica en lugar de como un proceso patológico. El concepto de una fuerza vital se remonta a los descubrimientos de la bioquímica, la fisiología y la inmunología. Por tanto, la homotoxicología es la rama de la homeopatía que aún pretende vincular científicamente la homeopatía con los conocimientos químicos y terapéuticos de la medicina moderna.

El término *homotoxicología* es un derivado de *homotoxina* y hace referencia al hecho de que, en principio, cualquier sustancia endógena o exógena puede causar una lesión biológica. Es posible que este término se haya basado en las teorías y experiencias de homeópatas tradicionales, que hablaron de toxinas endógenas presentes en las "diátesis" patológicas (predisposición o susceptibilidad del organismo a determinadas enfermedades).

En cierto sentido, esta definición señalaba el camino para la teoría y la práctica médicas. En realidad, H.-H. Reckeweg, el fundador de la homotoxicología, desarrolló esta definición antihomotóxica de enfermedad: "Todos los procesos que consideramos enfermedades son la manifestación de medidas de defensa biológicamente apropiadas contra homotoxinas exógenas y endógenas (fases de excreción, reacción y deposición) o representan el intento biológicamente adecuado del organismo de contrarrestar la lesión existente causada por las ho-

motoxinas (fases de impregnación, degeneración y neoplasia) (regulaciones) a fin de mantener la vida el máximo tiempo posible."

La presencia de efectos estimulantes e inhibidores que derivan de la misma sustancia, en función de la dosis, se ha comunicado en varios sistemas experimentales y se ha denominado *hormesis*⁸. En 1960, Townsend y Luckey⁹ publicaron una lista de más de 100 sustancias farmacológicas capaces de provocar inhibición en concentraciones altas y estimulación en concentraciones bajas. Estas sustancias comprenden varias que se usan a menudo como medicamentos, entre ellas salicilatos, morfina, nitroglicerina, óxido nítrico y barbitúricos.

Una versión moderna de la ley de la similitud es la ley de los "efectos inversos": *Un compuesto biológicamente activo puede desencadenar efectos inversos o paradójicos en sistemas homeostáticos complejos si se modifican sus dosis o los procedimientos con que se prepara o administra o si varía la sensibilidad del sistema*¹⁰. Esta ley es aplicable a la célula y al organismo en su conjunto, tanto a nivel biológico como psicológico, y representa, por tanto, el denominador común de las diversas formas de regulación biológica de la homeostasis que se han desarrollado.

2.4 Investigación en la ley de la similitud

La ley de la similitud, o ley de los efectos inversos, se ha investigado en varios modelos experimentales, tanto en animales como *in vitro*^{10,11}.

Comenzando con los modelos toxicológicos, los primeros estudios de Wurmser que datan de 1955-1958 revelaron cómo las diluciones intensas de una sustancia tóxica podían modificar su eliminación o sus consecuencias. Wurmser demostró que la administración de dosis mínimas de arsénico y bismuto aumentaba la excreción urinaria de estos metales en ratas que habían sido intoxicadas con dosis ponderadas. Cazin publicó resultados análogos en 1987 y

1991. Las inyecciones intraperitoneales de arsénico diluido y dinamizado redujeron las concentraciones sanguíneas de estas sustancias y aumentaron la excreción de arsénico en ratas que habían recibido dosis altas (10 mg/kg) de pentóxido de arsénico.

Basándose en la analogía que existe a nivel biológico y macropatológico entre la intoxicación por tetracloruro de carbono (CCl₄) y por fósforo, el grupo de Bildet demostró en 1975-1984 la acción protectora del fósforo (C7 y C15) y el CCl₄ (C7) en la hepatitis tóxica inducida por CCl₄ en ratas. En 1987 el grupo de Guillemain comunicó un resultado semejante: la mortalidad en ratas que habían recibido dosis letales de α -amanitina (toxina de la seta que provoca la muerte hepatotóxica [*Amanita phalloides*]) disminuyó de manera significativa mediante el tratamiento con la misma toxina (C15) o con fósforo o rifampicina. Según los autores, el uso de estas sustancias en el tratamiento de la hepatotoxicidad es compatible con el principio homeopático de curar mediante la utilización de dosis bajas de la misma sustancia (Simillimum), como en el caso de amanitina o sustancias que son semejantes desde el punto de vista toxicológico. Por ejemplo, se sabe que el fósforo es hepatotóxico en dosis altas, mientras que la rifampicina puede presentar similitud con amanitina en cuanto a su mecanismo de acción (inhibición de la actividad enzimática, p. ej., ARN polimerasa). La eficacia del fósforo en diluciones homeopáticas con arreglo a la ley de la similitud se está confirmando cada vez más en las hepatopatías.

En un estudio realizado por Cambar y Guillemain en 1983-1984, se empleó un modelo animal de nefrotoxicidad. Las ratas que habían recibido diluciones de *Mercurius corrosivus* (C9 y C15) presentaron una protección significativa, en forma de una mortalidad reducida, contra la toxicidad de dosis moderadas de mercurio (5-6 mg/kg). En este tipo de fenómeno probablemente entra en juego un mecanismo desencadenante que inicia una síntesis o una mayor actividad de enzimas detoxificantes, lo

que activa la síntesis de proteínas del choque término para aportar a la célula la máxima protección contra varios shocks tóxicos.

En 1991, De Gerlache y Lans utilizaron un modelo conocido de inducción experimental de cáncer para analizar el efecto de sustancias carcinógenas muy diluidas y promotores del crecimiento tumoral en ratas, en las que se había inducido un tumor con dosis elevadas de las mismas sustancias. Una proporción importante de ratas que recibieron 2-acetilaminofluoreno y fenobarbital en su alimentación presentó hepatocarcinomas al cabo de 9-20 meses. El tratamiento de los animales con 2-acetilaminofluoreno (C9) o fenobarbital (C9) (añadido al agua corriente) provocó una reducción significativa y un retraso en la aparición de tumores en comparación con el grupo de control pertinente (placebo).

Aparte de los modelos de toxicidad, también se han investigado principios y medicamentos homeopáticos en modelos experimentales de inflamación e inmunomodulación, tanto en animales como en cultivos celulares. El veneno de abeja, que en dosis altas (picadura de abeja) provoca edema y eritema, puede curar en determinadas diluciones el edema y el eritema inducidos por otra sustancia. Varios grupos franceses (Bastide, Poitevin y Bildet) publicaron estudios sobre modelos de este tipo entre 1975 y 1990.

Cuando se administraron a cobayos albinos, las diluciones altas de veneno de abeja (C7-C9), que en homeopatía se emplean convencionalmente para tratar síntomas cutáneos como edema, eritema y prurito, presentaron una eficacia protectora y curativa de alrededor del 50% en el eritema inducido por la radiación. Sorprendentemente, estos resultados coinciden con los de estudios biológicos realizados por diversos investigadores (como Belon, Sainte-Laudy, Poitevin y Aubin) en células aisladas y confirman que la activación de sustancias basófilas (responsables principalmente de la fase de inflamación aguda) es inhibida intensamente por *Apis mellifica*, "histamina Poumon", y la

histamina en diluciones homeopáticas elevadas (de C7 a C20, en varios trabajos). Este es un ejemplo de efectos inversos (una sustancia inflamatoria que en dilución actúa como un antiinflamatorio) a nivel del organismo en su conjunto y de células individuales.

Basándose en una hipótesis experimental semejante, nuestro grupo de Verona ha investigado la acción de preparados de histamina homeopáticos contra el edema en la pata inducido por la inyección de histamina en ratas. En este modelo se detectó un efecto inhibitor leve pero significativo ($P < 0,001$) en diluciones de histamina altas (Histamin-Injeel) administradas por vía intraperitoneal 30 minutos antes y simultáneamente con la inyección inflamatoria de histamina en la pata¹². Las mismas sustancias provocaron una inhibición leve en la primera fase del edema por carragenina (mediado por histamina), pero carecieron de efecto sobre la segunda fase (mediada por prostaglandinas).

Otro estudio publicado recientemente por Conforti y cols. se centra en la inmunomodulación específica en ratas. En pocas palabras, las ratas de la cepa Lewis a las que se había inyectado adyuvante de Freund (*Mycobacterium butyricum*) en una pata manifestaron síntomas artríticos, semejantes a la artritis reumática, después de unas dos semanas. Se observó que este cuadro patológico de inflamación sistémica se atenuó claramente y se retrasó mediante la administración de dos inyecciones intraperitoneales de dosis bajas (0,006 mg) del mismo adyuvante de Freund. En resumen, es posible que esta sustancia patógena ejerza un efecto protector cuando se inyecta en dosis bajas por una vía diferente. Este resultado coincide con numerosos datos publicados que demuestran que el mismo antígeno que causa la autoinmunidad confiere tolerancia¹³. Por tanto, la inmunodepresión específica – una de las fronteras de la investigación inmunológica – es una aplicación moderna de un principio que fue definido históricamente por la homeopatía.

A fin de demostrar si los efectos se invierten con una dosis diferente de los compuestos, hemos desarrollado varios modelos en los que se manipularon las respuestas funcionales de neutrófilos humanos *in vitro*. Uno de estos modelos ha demostrado que el tratamiento previo de los neutrófilos con dosis bajas del péptido bacteriano fMLP (*N*-formil-metionil-leucil-fenilalanina) aumenta la respuesta funcional con dosis altas del péptido (un fenómeno que denominamos *sensibilización homóloga*), en tanto que el tratamiento previo con dosis altas de fMLP reduce la respuesta a un segundo tratamiento con dosis altas del péptido (un ejemplo típico de estrés inducido por la regulación a la baja del receptor). La sustancia quimiotáctica fMLP, que activa la adherencia de los neutrófilos, inhibe paradójicamente la respuesta celular a dosis bajas cuando las células han sido tratadas con anterioridad (“sensibilizadas”)¹⁴.

Hemos investigado de manera semejante los efectos *in vitro* de un preparado basado en *Podophyllum peltatum*. Durante el tratamiento con fMLP, los neutrófilos humanos que habían sido sensibilizados con dosis bajas de esta sustancia presentaron un aumento de la respuesta oxidativa. En cambio, las dosis altas de *Podophyllum* inhibieron la respuesta respiratoria, de manera que la curva dosis-efecto presentó un trayecto bifásico típico de hormesis¹⁵. Otros ejemplos de compuestos con una acción doble, en función de la dosis o las condiciones de tratamiento, son las prostaglandinas, los radicales de oxígeno, el óxido nítrico, los neuropéptidos y las citocinas¹⁶.

El equipo de Bastide es conocido desde hace tiempo por sus estudios de diluciones altas de hormonas tímicas e inmunoestimulantes en modelos animales. En su trabajo más reciente¹⁶ demostraron que el desarrollo del sistema inmunitario del pollo se estimula mediante una hormona en dilución homeopática. Se provocó inmunodeficiencia en aves mediante la extirpación de la bolsa de Fabricio en los embriones. La administración de dosis bajas y diluciones altas de la hormona de la bolsa (hasta 10^{-30} a

10^{-40} g/ml) en el huevo restauró la respuesta inmunitaria, un hecho confirmado por la producción de anticuerpos normales en el ave adulto tras un estímulo antigénico.

Los estudios más recientes (1991–1994) realizados por el equipo de Endler, en un laboratorio holandés y dos austriacos, han demostrado que las diluciones muy altas (D30) de tiroxina pueden inhibir de forma significativa la metamorfosis de renacuajos y la tendencia espontánea de las ranas jóvenes a salir del agua. Se trata del efecto opuesto de la acción fisiológica normal de la tiroxina, que acelera la metamorfosis.

De manera parecida, la investigación clínica en homeopatía está obteniendo avances constantes, según resulta evidente en un artículo sobre metaanálisis de homeopatía¹⁷. Los investigadores han sido especialmente activos en los campos de la reumatología, la alergología y el dolor. Debido a la diversidad de protocolos, aún no es posible extraer conclusiones definitivas, aunque la metodología de muchos estudios es muy discutida. No obstante, no puede interpretarse que los datos actualmente disponibles demuestran que la acción de los medicamentos homeopáticos no es más que un efecto placebo. Hasta ahora, los resultados exigen una mayor investigación.

2.5 Mecanismo de acción

Nuestras hipótesis sobre los efectos dinámicos de los medicamentos antihomotóxicos y los medicamentos naturales basadas en la ley de la similitud se ilustran en el modelo de la Figura 2.1, que representa un sistema homeostático simplificado. La variable $A \rightarrow A'$ se encuentra en un estado de equilibrio dinámico con condiciones de reversibilidad conferidas por la acción de dos *sistemas efectores* que llevan A al nivel A' o a un estado A' y viceversa. Ningún sistema homeostático habitual puede funcionar sin alguna forma de regulación proporcionada por uno o más centros de control que reciben la información de A' en forma de una señal a'

adaptada al estado de A' (p. ej., un producto de una reacción enzimática proporcional a la cantidad de A'). Si la señal a' aumenta, el sistema regulador se activa y produce la señal r , que inhibe a su vez la transición de A a A' o activa la transición de A' a A. Estos mecanismos de acción (enzimas, bombas de membrana y canales, e incluso varios tipos de células y anticuerpos correspondientes a los sistemas individuales) proceden generalmente de lugares receptores designados por las señales de regulación.

Por tanto, el sistema homeostático consta de circuitos de control (circuitos de retroalimentación) en los que la información que surge de una transformación o actividad oscilatoria se transmite a la entrada del circuito. El modelo de la Figura 2.1a también tiene en cuenta que los diversos elementos del sistema se relacionan con otros sistemas: las señales a' y r pueden ejercer efectos sobre otros sistemas de control y otros mecanismos de acción, en tanto que el sistema de regulación posee receptores de otras señales (x) y, por tanto, puede verse afectado por ellas. Por consiguiente, una regla general es que todos los sistemas homeostáticos se organizan como una red con múltiples elementos.

En la Figura 2.1b se aprecia cómo se modifica el modelo cuando un trastorno o estímulo patológico entra en juego y se desplaza excesivamente el equilibrio de una variable A/A' dada hacia A' . La variable A puede considerarse el estado normal y A' el estado patológico, en el sentido de una oscilación excesiva en el parámetro pertinente. A' genera un aumento de la señal a' , lo que a su vez origina una activación muy clara del sistema de regulación. En respuesta al aumento de la señal a' , el sistema receptor específico se preactiva (sensibiliza); por ejemplo, una mayor proporción de receptores queda expuesta a a' (véase el fenómeno antes mencionado de sensibilización homóloga).

El sistema de regulación preactivado aumenta su actividad mediante la producción de una señal r mayor, que a continuación transforma el

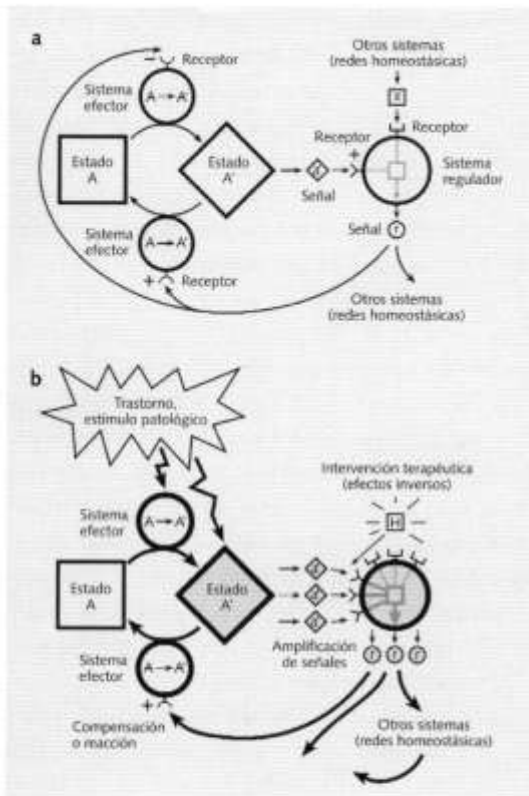


Fig. 2.1: (a) Ejemplo de un sistema homeostático simplificado; (b) el mismo sistema en presencia de un trastorno externo (véase una explicación detallada en el texto).

mecanismo de acción ($A' \rightarrow A$) al estado A normal. En esta fase inicial de la enfermedad, el organismo reacciona de una manera lógica y eficiente, esforzándose por conseguir el equilibrio y la recuperación. Como ejemplo relativo al sistema de defensa, en presencia de una sustancia tóxica y perjudicial, el sistema inmunitario (sistema de regulación) produce más receptores a' (en este ejemplo, se producen receptores de antígenos, productos bacterianos y citocinas) y más señales r (anticuerpos solubles, interleucinas, citocinas e interferones), que a su vez hacen que el sistema efector (fagocitos o complemento) restaure la homeostasis normal, elimine el exceso A' y restaure el estado A (recuperación).

Sin embargo, en esta fase inicial de la enfermedad se producen otros fenómenos dignos de

mención, entre los que destacan especialmente los síntomas. Los síntomas suelen asociarse a la activación de sistemas endógenos en lugar de a la acción directa de las sustancias etiológicas. Por tanto, los síntomas son consecuencia de los efectos provocados por a' , que activa los sistemas homeostáticos específicos, y por r , que se produce por el sistema de regulación y por otros sistemas acoplados a los sistemas pertinentes. Los síntomas manifiestan la modificación de determinadas variables más allá de los límites normales (en este caso, las variables pueden considerarse la cantidad de moléculas señalizadas).

Por ejemplo, en caso de fiebre, taquicardia, pérdida del apetito, ansiedad, atrofia muscular y palidez, los síntomas obedecen a una reacción de los fagocitos y del sistema nervioso autónomo (mayor producción de algunas citocinas, estimulación del eje hipotálamo-hipofisario, activación del sistema nervioso simpático y sistema cardiovascular, etc.) al estrés causado por la penetración de microorganismos en el tejido conjuntivo o la sangre. La intensidad diferente de estos síntomas en varios sujetos refleja su reactividad endógena individual (genética o adquirida) a un estímulo dañino dado.

Un segundo proceso destacable, representado en la Figura 2.1b, es la creación, en asociación con la exposición de nuevos receptores por el sistema de regulación, de una sensibilidad nueva a sustancias o señales distintas de a' . Este proceso también pertenece a la categoría de los procesos de sensibilización (sensibilización heteróloga) y es una de las modificaciones de la sensibilidad del receptor y de la actividad compensadora de los sistemas homeostáticos relacionados con estados patológicos. Por tanto, los sistemas homeostáticos que participan en la regulación reactiva no sólo se modifican específicamente por la acción de la sustancia etiológica, sino también con arreglo a un espectro más amplio de especificidades. En otras palabras, una vez que el sistema ha estado sometido a un estrés, presenta modificaciones a largo plazo o permanentes. Por consiguiente, este estado

puede considerarse una sensibilización, una reserva, inmunidad o acondicionamiento, en función de los diversos tipos de fenómenos fisiológicos considerados.

Planteamos la hipótesis de que en esta fase de la enfermedad, un medicamento capaz de restaurar la homeostasis eficaz actúa como una señal de regulación con arreglo a la ley de efectos inversos. Por ejemplo, las dosis homeopáticas de histamina tienen efectos inhibidores sobre la inflamación aguda y las células basófilas. En este caso, una "señal" (histamina) que produce inflamación en tejidos normales reduce la inflamación en tejidos inflamados y regula la activación celular en células activadas.

Tras esta fase de reacción inicial, el sistema de regulación puede pasar a un cambio de estado mayor si persiste el trastorno del equilibrio homeostático. Se adapta a las condiciones modificadas y suprime de forma progresiva la sensibilidad, mientras persiste el estímulo anormalmente intenso (Fig. 2.2a). Esta adaptación permite que el sistema "viva con la enfermedad", que, de no ser así, requeriría un consumo excesivo de energía y causaría síntomas excesivos. Desde el punto de vista molecular, el sistema de regulación reduce el número o la afinidad de los receptores a' . En principio, este fenómeno es *específico* a nivel del receptor, es decir, los receptores ocupados desaparecen mientras que el resto se mantiene constante o se multiplica. En otras palabras, la desensibilización tiende a ser homóloga y específicamente agonista y la reactividad del sistema se bloquea. Un efecto bloqueante de la reactividad celular y tisular también puede detectarse por el depósito de sustancias anormales en el tejido conjuntivo (depósitos de amiloide, colesterol o calcio) y la degradación de reservas metabólicas celulares.

Lo que se considera aquí es la segunda fase de la respuesta homeostática a los estímulos estresantes. Esta fase puede considerarse una manifestación biológica de la evolución crónica de la enfermedad: el desequilibrio homeostático (la enfermedad real) se mantiene automáticamente

por la respuesta subóptima de uno o más sistemas homeostáticos. El mantenimiento automático del desequilibrio puede persistir aun cuando ya no se encuentra presente la sustancia de acción libre. Esto sucede porque la red de varios sistemas homeostáticos interrelacionados es capaz de disponerse con arreglo a los diversos patrones de comportamiento.

Esta revisión de los principales procesos dinámicos en un modelo de enfermedad típico plantea la cuestión de cómo puede *estimularse la restauración de la comunicación homeostática*, que fue bloqueada o resultó desplazada del equilibrio en la evolución de una enfermedad crónica. En nuestro modelo, el sistema de regulación podría estimularse a través de la sensibilidad "sensibilizada" resultante del estrés al que fue expuesto el sistema de regulación. Por tanto, habría que superar la desensibilización homóloga y utilizar otros canales del mismo sistema para modificar el equilibrio homeostático en la dirección correcta.

La farmacología moderna ha descubierto varias moléculas que actúan sobre los sistemas homeostáticos. Los tratamientos modernos basados en este principio, en los que se emplean dosis bajas de compuestos biológicos para estimular la recuperación de los sistemas homeostáticos, comprenden el tratamiento con citocinas en pacientes con un sistema inmunitario debilitado, el tratamiento de trastornos autoinmunitarios con inmunoglobulinas, el uso de óxido nítrico en las enfermedades del aparato respiratorio, la administración oral de mielina en la esclerosis múltiple o de colágeno en la artritis reumatoide, la utilización de extractos bacterianos en la bronquitis recidivante, el empleo de alérgenos orales en alergias y el uso de vacunas terapéuticas para tratar el cáncer. También existen numerosos modelos animales basados en el principio de "similitud molecular" o "efectos inversos", ya comentado. Sin embargo, cuando la pérdida de homeostasis obedece a numerosos factores y causas sutiles, a menudo resulta difícil identificar las moléculas y los bloqueos bioquímicos específicos afectados.

La medicina moderna ha alcanzado una comprensión detallada de las bases moleculares de la enfermedad. No obstante, los médicos rara vez pueden analizar la dinámica de sistemas homeostáticos complejos en los pacientes. Esto se aplica especialmente a los perfiles de personalidad y trastornos funcionales sutiles, que tienen una influencia considerable en la salud de una persona.

¿Cómo pueden eliminarse estos trastornos? Proponemos que el uso de la ley de la similitud clásica, basado en un análisis cuidadoso de los síntomas, puede resultar adecuado en estos casos. A este respecto, hacemos referencia a nuestro modelo básico, que forzosamente se ha simplificado, y somos capaces de proponer la hipótesis de un mecanismo de acción farmacológica basado en la ley de la similitud (Fig. 2.b). Esto activaría el sistema de regulación a través de receptores que son distintos de a' pero inducen el mismo efecto, es decir, la restauración de la producción de la señal r y, por tanto, la reactivación del mecanismo compensador $A' \rightarrow A$. El medicamento homeopático actuaría en el lugar a' en que el sistema se ha tornado insensible debido a adaptación.

En este modelo, la hipótesis es que el medicamento óptimo puede identificarse exactamente a partir de su capacidad de ocasionar síntomas que remedan los síntomas de la enfermedad, es decir, síntomas semejantes a los inducidos por el mediador a' a través de la activación del sistema de regulación.

Evidentemente, dado que la mayoría de los síntomas de un trastorno patológico se deben a la activación de reacciones homeostáticas (véase antes), debe ser posible "reproducir" de algún modo la activación de estas reacciones homeostáticas mediante la administración de un medicamento que "reproduce" los síntomas de la enfermedad en una persona sana y sensible. Si el sistema de regulación se expone a una señal similar a a' (en el sentido que origina síntomas semejantes), se estimula la respuesta r y, en consecuencia, se restaura la homeostasis normal. En este caso, exis-

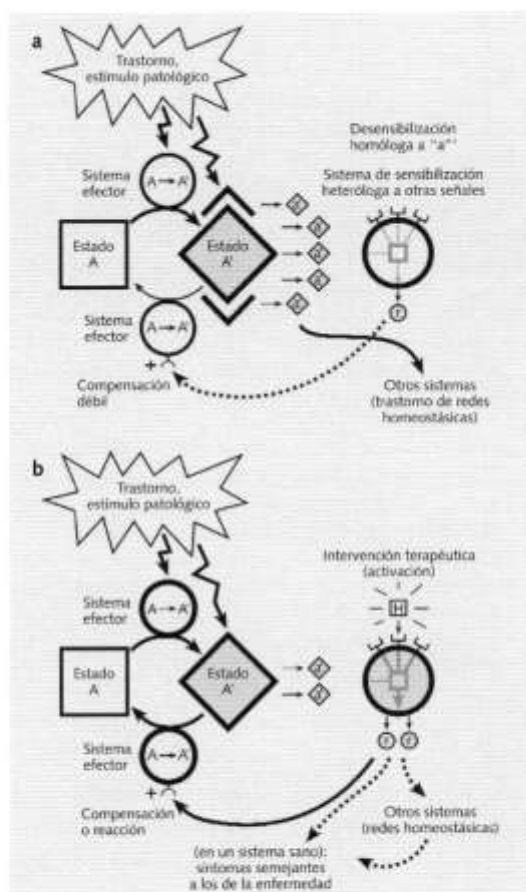


Fig. 2.2: (a) Ejemplo de adaptación del sistema homeostático a la persistencia de un estímulo externo; (b) acción hipotética de los medicamentos basada en la ley de la similitud.

te similitud entre los síntomas causados por la activación del mecanismo por el proceso patológico en el paciente y los síntomas originados a través de los mismos mecanismos reactivos por una sustancia biológica externa (en este caso, el medicamento homeopático) en sujetos sanos. Como es natural, esto sólo se aplica a modelos teóricos y generales, que aún precisan validación mediante investigación farmacológica experimental.

Bibliografía

- (1) Van Rossum JM, De Bie JEGM. Chaos and illusion. TIPS 1991;12:379-83
- (2) Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill 1996

- (3) Bellavite P, Andrighetto G, Zatti M. *Omeostasi, Complessità e Caos: Un'introduzione*. Milano. Franco Angeli 1995
- (4) Bellavite P, Signorini A. *Homeopathy, a Frontier in Medical Science*. Berkeley (CA): North Atlantic Books 1995
- (5) Schultz H. Über die Theorie der Arzneimittelwirkung. *Virchows Archiv* 1877;108:423-34
- (6) Reckeweg H-H. *Homotoxikologie. Ganzheitsschau einer Synthese der Medizin*. Baden-Baden: Aurelia 1981
- (7) Maiwald L, Weinfurter T, Mau J, Connert WD. Therapie des grippalen Infekts mit einem homöopathischen Kombinationspräparat im Vergleich zu Acetylsalicylsäure. *Arzneimittelforschung* 1988;38:578
- (8) Oberbaum M, Kambar J. Hormesis. Dose-dependent reverse effects of low and very low doses. In: Endlers PC, Schulte J (Eds.). *Ultra High Dilutions*. Dordrecht: Kluwer Acad Pub]. 1994;5-18
- (9) Townsend JF, Luckey TD. Hormologosis in Pharmacology. *J Am Med Ass* 1960;173:44-8
- (10) Bellavite P, Andrioli G, Lussignoli S, Signorini A, et al. A scientific reappraisal of the principle of similarity. *Med Hypotheses* 1997;49:203-12
- (11) Linde K, Jonas W, Melchart D, Worku F, et al. Critical review and meta-analysis of serial agitated dilutions in experimental toxicology. *Hum Exp Toxicol* 1994;13(7): 481-92
- (12) Conforti A, Signorini A, Bellavite P. Effects of high dilutions of histamin and other natural compounds on acute inflammation in rats. In: Bornoroni C (Ed.). *The homeopathic medicine in Europe 1993 - Physical, chemical, biological, and clinical research*. Bologna: Editrice Compositori 1993;163-9
- (13) Conforti A, Lussignoli S, Bertani S, Ortolani R, et al. Intraperitoneal administration of adjuvant inhibits the development of adjuvant arthritis in rats. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1995;8(2):113-21
- (14) Bellavite P, Chirumbolo S, Lippi G, et al. Dual effects of formylpeptide on the adhesion of endotoxin-primed human neutrophils. *Cell Biochem Funct* 1993;11:231-9
- (15) Chirumbolo S, Conforti A, Lussignoli S, Bellavite P. Effects of *Podophyllum peltatum* compounds in various preparations and dilutions on human neutrophil functions in vitro. *Brit Horn J* 1997;86:16-26
- (16) Joubicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, Bayle JD, et al. Specific abolition reversal of pituitary-adrenal activity and control of the humoral immunity in bursectomized chicken through highly diluted bursine. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1996;9:43-51
- (17) Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Clinical trials of homeopathy. *Brit Med J* 1991;302:316-23