

Artículo de revisión

Farmacogenómica y Farmacogenética, una Visión Molecular para la Individualidad Morbosa y Medicamentosa

*Beatriz Elisa Gallo Olvera

**Lorena García Morales

Resumen

El conocimiento basado en la individualidad ha logrado la curación permanente de los pacientes que han elegido tratar sus padecimientos con el sistema homeopático. El doctor Samuel Federico Hahnemann describió el principio de la individualidad como parte fundamental del correcto ejercicio de la terapéutica homeopática. Por muchos años la medicina alopática ignoró a la individualidad, proponiendo que un fármaco actuaría de la misma forma en todos los pacientes. Actualmente, gracias a la biomedicina molecular ha surgido la farmacogenética, área que estudia la respuesta farmacológica del individuo de acuerdo con su genotipo. Su objetivo es optimizar el tratamiento a nivel individual y transitar hacia una terapia personalizada más segura y eficiente que permita al clínico seleccionar el fármaco correcto, así como la dosis adecuada para el paciente indicado. Los avances de la farmacogenética y la farmacogenómica son, sin lugar a dudas, avances en el soporte científico de la Homeopatía.

Abstract

The homeopathic knowledge based on individuality, has achieved permanent cure for patients who have chosen to treat their ailments with it. Dr. Samuel Frederick Hahnemann described the principle of Individuality as a fundamental principle of Homeopathic Therapeutics practice. For many years allopathic medicine ignored individuality holding that a drug would act in the same way in all patients. Today, thanks to Molecular Biomedicine, Pharmacogenetics has emerged, thus studying

PALABRAS CLAVE:
Polimorfismo,
Farmacogenética,
Farmacogenómica,
Individualidad,
Homeopatía.

*Profesor Titular A de la Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía.
Correo: bgallo@jpn.mx

**Profesor Titular A de la Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía.
Correo: dralorena_garcia@yahoo.com.mx

Recibido: mayo, 2014. Aceptado: junio, 2014

KEYWORDS:

Polymorphism,
Pharmacogenetics,
Pharmacogenomics,
Individuality, Homeopathy.

the pharmacological response of the individual based on genotype. It aims to optimize individual treatment, goes to a personalized therapy safer and more efficient to allow clinicians to select the proper drug, at the adequate dose, for the right patient. Advances in Pharmacogenetics and Pharmacogenomics are undoubtedly, advances in scientific support of Homeopathy.

Introducción

Uno de los principales problemas a los que se enfrenta la farmacología clínica es la gran variabilidad individual que existe en la respuesta a los medicamentos, tanto en lo referente a la efectividad como a la toxicidad, por lo cual diferentes pacientes responden de manera dispar a la misma medicación. Desde hace décadas es indiscutible la variabilidad genética en la respuesta a los fármacos. Las primeras reflexiones farmacogenéticas estaban basadas en observaciones de los signos y síntomas clínicos en pacientes, limitándose incluso a la descripción de fenotipos para los que una única variante genética tenía un gran efecto sobre la actividad del fármaco. Sin embargo, la farmacogenética es más antigua y surgió de la mente y manos del doctor Federico Samuel Hahnemann en la escritura de *El organon de la medicina*, obra en la que se incluyó desde el año 1810 el principio de la individualidad morbosa y medicamentosa¹.

La secuenciación completa del genoma humano, iniciada en los noventa y concluida en el 2003², supuso una nueva era de investigación basada en la genómica que afectará crucialmente a la biología, a la salud y a la sociedad. El proyecto Internacional *HapMap*, que fue el siguiente gran paso tras la secuenciación del genoma humano, está compuesto por un catálogo de variantes genéticas comunes que se encuentran en el ácido desoxirribonucleico humano (ADN) cuya información es de acceso libre. Este proyecto describe cuáles son esas variantes, dónde ocurren en el ADN, sus frecuencias y sus correlaciones entre ellas en muestras de poblaciones de África, Asia, América y Europa.

El *HapMap* permite realizar estudios de asociación genotipo-fenotipo con la implicación que supone para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento personalizado de las enfermedades³. Con lo anterior surgen la farmacogenética y la farmacogenómica, especialidades que pretenden realizar una terapéutica individualizada mediante el análisis para cada paciente del factor riesgo/beneficio, es decir, la

determinación del fármaco de elección para la manifestación específica de la enfermedad y la dosis apropiada para conseguir el efecto terapéutico y minimizar el riesgo de reacciones adversas⁴.

Con base en lo anterior, es una realidad que los avances de la biomedicina molecular, así como los obtenidos por la farmacología actual, forman parte de los fundamentos científicos que apoyan y consolidan a la Homeopatía como una terapéutica integral que ha trabajado desde sus inicios bajo la máxima hipocrática: “primum non nocere” (lo primero es no hacer daño).

La historia detrás de la individualidad

El doctor Hahnemann, visionario y adelantado a su época, descubrió la capacidad de restaurar la salud mediante el uso de sustancias y elementos del universo, lo cual se vuelve accesible a través de un proceso de diluciones y agitaciones progresivas que considera siempre las características propias del enfermo. A partir de este momento, diversos científicos han aportado una cascada enorme de sustento y bases científicas a lo que el maestro llamó individualidad⁵. Hace poco más de 50 años, James Watson y Francis Crick publicaron la estructura de la molécula de ADN basándose en los descubrimientos de Rosalind Franklin. Este hecho supuso un hito en la historia del conocimiento y marcó el inicio de un proceso de hallazgos en los campos de la biología y la medicina⁶. En dicha época, al interior de los laboratorios de biología molecular y celular se aprendió a identificar, aislar y manejar los genes que contienen la información para las más variadas estructuras y funciones celulares. Se avanzó, asimismo, en el conocimiento de la asociación que existe entre las alteraciones de los genes y el desarrollo de enfermedades, es decir, en la comprensión de las bases moleculares de las enfermedades⁷.

Muchas han sido las mentes brillantes que eventualmente han realizado aportaciones para conformar lo que ahora conocemos como farmacogenética y su consecuente principio de individualidad. En 1909, Archibald Garrod, fundador de la bioquímica genética, fue el primero en proponer que las variaciones en el metabolismo eran características que se heredaban a los descendientes. En 1940, E. B. Ford definió el polimorfismo genético, concepto que sería modificado en 1971 por Luigi Luca Cavalli-Sforza y Walter Fred Bodmer. Por su parte, Arno Motulsky, en 1957, enfatizó que ciertas reacciones adversas pueden generarse por variaciones en la actividad de las enzimas que están genéticamente determinadas⁸. Dos años más tarde, Frederich Vogel utilizó por primera vez el término farmacogenética para designar el papel que juega la variación de los genes individuales en la respuesta a los medicamentos. Esto solía denominarse idiosincrasia, y aplicaba en el uso de medicamentos como anestésicos y opiáceos, entre otros. En 1962, Kallow escribió la primera monografía sobre la farmacogenética y su interpretación⁹.

El campo de la farmacogenética cobró interés en los setenta del siglo pasado, cuando Vessel (1973) demostró que el metabolismo de varios fármacos en gemelos idénticos es menos cambiante que en gemelos no idénticos. En 1986, F. Vogel y A. Motulsky, así como Meyer en 1991, contribuyeron a distinguir entre los fenotipos raros y comunes. En 1998 apareció el término farmacogenómica, que desde la culminación del Proyecto Genoma Humano dio paso a una gran revolución que desembocó en la creación de la farmacogenética, misma que ha establecido las relaciones entre la secuencia de genes con el desarrollo de determinadas enfermedades. Con esta nueva información, se conoce que el genoma de dos personas distintas difiere en sólo un 0.1%, portando un 99% de las bases iguales en todo el ADN¹⁰. Recientemente, el desarrollo de la bioinformática (integración de la biología molecular y las técnicas informáticas) ha permitido el rápido análisis de información sustentando con sus resultados el desarrollo de la farmacogenética y la farmacogenómica¹¹.

Actualmente, la farmacogenética ha tenido un enorme impacto sobre la visión de la medicina y la administración de medicamentos, aspecto que se ha destacado por encontrar el eslabón que vincula a la ciencia básica con la práctica clínica. Una inmensa cantidad de investigadores han realizado publicaciones en las que se destaca la importancia de tomar en cuenta la variabilidad genética y la individualidad de los pacientes antes de administrar algún tipo de medicamento; afortunadamente los mismos que han

estipulado tales hallazgos han tenido a bien relacionarlos con la terapéutica homeopática y las palabras del maestro Hahnemann. En el año 2007, durante sus repeticiones de la experimentación pura, Zulian Teixeira ha observado las manifestaciones idiosincráticas de la individualidad humana basada en la metodología homeopática cualitativa¹², afirmando que la concepción homeopática en donde se visualiza al proceso salud-enfermedad como binomial abarca varios aspectos de la individualidad humana, y asegurando que la elección de la medicación deberá incluir las características psíquicas, emocionales y físicas generales del paciente, aspecto que debería imitarse en la medicina hegemónica¹³.

La genética de la individualidad morbosa y medicamentosa

El maestro Hahnemann (1755-1843) especificó en su magistral obra *El organon de la medicina*, la existencia de ocho principios que sustentan la doctrina homeopática. El primero de ellos, **Natura morborum medicatrix**, manifiesta la capacidad de la naturaleza para curar por sí misma las enfermedades; el segundo corresponde a la **Ley de semejantes**, que nos indica que las enfermedades se curan con sustancias que en personas sanas producen efectos semejantes a los síntomas de la enfermedad; el tercero, conocido con el nombre de “**dosis mínima**”, ilustra que mientras más pequeña es la dosis, más suave, permanente y profunda es la acción del medicamento, actuando no sólo a nivel somático, sino también a nivel psíquico del paciente.

El cuarto principio, o “**dinamismo vital**”, nos permite reconocer que si el remedio es energía debe actuar sobre otra energía, entendida ésta como la fuerza vital que determina la salud o enfermedad en el individuo. Uno más de los fundamentos es la “**experimentación pura**”, realizada en el hombre sano, que constituye un elemento de investigación de los síntomas que producen las sustancias al darlas voluntariamente, siendo los resultados siempre replicables. Justamente este principio nos permite comprobar que todos los individuos son susceptibles a la influencia de las drogas experimentadas, que los síntomas que se producen en la experimentación pura conforman signos y síntomas semejantes a los que se presentan en las enfermedades naturales (Ley de

semejantes), y que cada individuo reacciona de forma particular en tiempo, intensidad y concomitancia (Individualidad morbosa) dando paso a los **miasmas**, otro de los conceptos básicos de la Homeopatía, que se relaciona con la constitución que determina el modo de reaccionar de cada persona. De igual forma, nos permite entender que cada droga tiene una forma específica de alterar la salud del hombre (Individualidad medicamentosa) y que incluso las drogas en dosis imponderables pueden provocar reacciones intensas y totales en virtud de una energía (dosis mínima), además de que el impulso primario de la droga desarmoniza la energía del organismo que lo mantiene en salud (dinamismo vital)^{14, 15}.

Como se ha mencionado antes, existe una individualidad para cada una de las personas. En este término se incluyen dos aspectos fundamentales: la **Individualidad medicamentosa** y la **Individualidad morbosa**, los dos últimos de los principios homeopáticos. La Individualidad morbosa puntualiza que cada ser vivo es único e irrepetible y como consecuencia lo será también en su modo de enfermar; que cada individuo diseña una enfermedad a su manera, según su peculiar punto de vista de las cosas y las situaciones y el ambiente que le rodea.

Cada individuo es distinto de otros de su especie, ya que tiene una constitución propia con capacidades, necesidades y límites propios, que crean salud o enfermedad propias¹⁶. Esta forma peculiar de presentar y desarrollar la enfermedad se manifiesta en el paciente por síntomas que el médico homeópata busca minuciosamente, constituyendo la manera individual a través de la cual la persona enferma, ya que la salud, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades¹⁷.

En correspondencia con lo anterior, Hahnemann descubrió que así como existe una manera personal de enfermar, hay un único medicamento o sustancia medicamentosa para cada individuo. Emanado de la experimentación pura, se constituye un remedio con la capacidad de curar a nivel de las esferas mental, general y orgánica; de allí surge la Individualidad medicamentosa. Los síntomas de los medicamentos pueden ser parecidos; sin embargo, se diferencian en sus modalidades: sus agravaciones y mejorías, su hora de presentación, tipo, sensaciones, localización y síntomas concomitantes¹⁸. El surgimiento de la farmacogenética, que se produjo recientemente, apoya los principios de la individualidad basándose en la variabilidad genética, aspecto

que ha colocado a la medicina alopática en un punto crítico-ético al no considerar las características propias del enfermo.

Aunque para muchos autores los términos farmacogenética y farmacogenómica son intercambiables, se trata de conceptos diferentes. La farmacogenética es el estudio de la respuesta farmacológica del individuo según el genotipo, o dicho de otra manera, el estudio del papel de la herencia en la variación individual de la respuesta farmacológica, tanto en lo que se refiere a la eficacia en la respuesta como a los efectos adversos; por su parte, la farmacogenómica se relaciona con la comprensión de las bases genéticas de la enfermedad, de tal manera que se puedan definir innovadoras dianas terapéuticas o marcadores moleculares que evalúen la eficacia de nuevos fármacos¹⁹.

Su objetivo final: conseguir novedosos y efectivos fármacos para las enfermedades comunes que carecen de tratamiento adecuado en la actualidad. Una de las promesas de estas disciplinas es la posibilidad de descifrar las interacciones múltiples entre variantes genéticas, relacionadas con un mayor riesgo de desarrollar afecciones complejas. La atención se ha concentrado en los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), cuya frecuencia aproximada es de 1 en 1000 pb, y que representan el tipo de variación más abundante en las poblaciones humanas. Un SNP en regiones codificantes puede representar un cambio en la secuencia de una proteína (SNP no sinónimo), y por lo tanto podría alterar su función, o bien, puede no cambiar su secuencia (SNP sinónimo). Véase al respecto la figura 1.

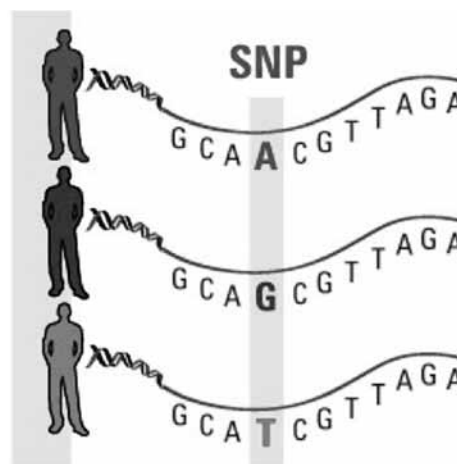


Figura 1. Polimorfismo de un solo nucleótido (SNP). El cambio de una base nitrogenada por otra en el ADN (ácido desoxirribonucleico) condiciona una predisposición o resistencia a enfermedades, así como una buena o mala respuesta al tratamiento. Fuente: Instituto Broad, cortesía de Lauren Solomon (2014).

Casi todas las enfermedades de origen monogénico (mendeliano) se deben a mutaciones que modifican la secuencia y la función de una proteína. Sin embargo, un polimorfismo no debe ser entendido en su totalidad como una mutación que conlleva un defecto sino como una singularidad propia del individuo; singularidad que en ocasiones le hará propenso a enfermedades o en otras le aportará resistencia a las mismas²⁰.

Uno de los ejemplos más estudiados es el de la warfarina, uno de los anticoagulantes orales más usados en la terapéutica médica alopática actualmente. El tratamiento requiere un monitoreo serológico a través de la medida del RIN (Relación Internacional Normalizada), debido a su estrecho rango terapéutico y la potencial gravedad de los efectos adversos. Existe una gran variabilidad entre pacientes en relación a la sensibilidad a esta droga, la cual se genera por las diferencias en la velocidad del metabolismo del fármaco que se encuentra bajo regulación genética. En la conversión de la warfarina a metabolitos inactivos, la principal enzima involucrada está codificada por el gen CYP2C9.

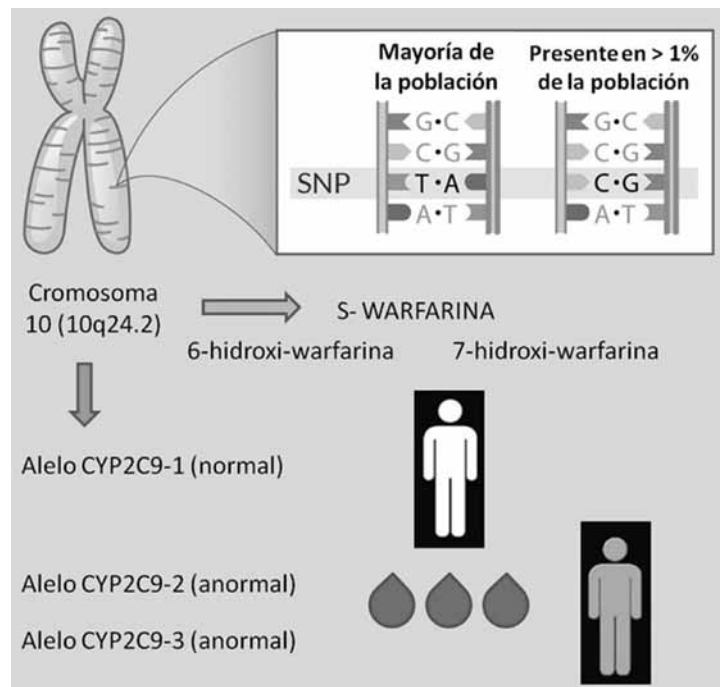
El gen CYP2C9 se localiza en el brazo largo del cromosoma 10 (10q24.2) y codifica para el citocromo responsable del metabolismo de la warfarina, la cual cataliza la conversión del enantiómero S (metabolito activo) a los metabolitos 6-hidroxi-warfarina y 7-hidroxi-warfarina (metabolitos inactivos). Se han descrito polimorfismos en este gen asociados a una disminuida actividad enzimática que resta depuración de la droga en el organismo. Las variantes alélicas principales del gen mencionado son CYP2C9-1 (variante normal), CYP2C9-2 y CYP2C9-3. Estas dos últimas están determinadas por cambios de aminoácidos Arg144Cys y Ile359Leu, respectivamente,

que generan el cambio funcional en la enzima. Estos polimorfismos se traducen en un fenotipo de lento metabolismo que se asocia directamente con un alto riesgo de complicaciones hemorrágicas en pacientes tratados con warfarina²¹.

Los alelos CYP2C9-2 y 3 determinan un metabolismo deficiente de la S-warfarina *in vitro*. Las actividades enzimáticas estimadas de las variantes polimórficas son del 12% y 5%, respectivamente, en relación al alelo normal (figura 2). Estos datos advierten a los médicos del incremento del riesgo relativo de un aumento no deseado del RIN y sus complicaciones en aproximadamente el 30% de la población tratada con warfarina²².

Si bien la farmacogenética continúa siendo una disciplina médica joven, su aplicación en la racionalización y personalización de los tratamientos es una realidad que se consolidará en los próximos años. En la actualidad, la posibilidad de conocer determinados genotipos de los pacientes se presenta como una valiosa herramienta en el proceso de toma de decisiones en las terapias individualizadas, orientadas a obtener el máximo beneficio y minimizar los efectos adversos. Con las herramientas que nos brinda la biología molecular, la detección de genotipos se reconoce como una importante opción a considerar frente a pacientes de riesgo, ofreciendo una medicina personalizada capaz de proporcionar a cada paciente los fármacos y las dosis adecuados a su genotipo, principio que Hahnemann ejerció desde los inicios de la terapéutica homeopática.

Figura 2. El gen CYP2C9, localizado en el brazo largo del cromosoma 10 (10q24.2), codifica para el citocromo responsable del metabolismo de la warfarina, la cual cataliza la conversión del enantiómero S (metabolito activo) a los metabolitos 6-hidroxi-warfarina y 7-hidroxi-warfarina (metabolitos inactivos). Un polimorfismo en este gen ocasiona un alto riesgo de complicaciones hemorrágicas en pacientes tratados con warfarina.



Conclusiones

El estudio de cada enfermo es fundamental, aunque presente la misma perturbación patológica que otros pacientes, toda vez que revela particularidades individuales que son distintas en cada uno de ellos debido a que sus organismos muestren reacciones biológicas muy variadas, y porque la constitución de cada uno es distinta de la constitución de los demás. La farmacogenética y la farmacogenómica interpretan lo anterior como la variabilidad existente gracias a la presencia de polimorfismos, generalmente SNPs.

El doctor Hahnemann tuvo a bien nombrar, aún sin contar con la tecnología actual y a usanza de la época, a la Individualidad morbosa y a la Individualidad medicamentosa como dos principios fundamentales en el arte de curar, principios que en la actualidad son retomados por la medicina alopática aceptando que es la forma idónea de no perjudicar al paciente y de lograr una curación permanente en él.

Al parecer, la medicina alopática genera cada vez más avances que la acercan a los principios que la terapéutica homeopática ha esgrimido desde sus inicios. La secuenciación del genoma humano es un gran logro que día a día facilita el desarrollo de la biomedicina y con ello de la comprobación científica que tanto se la ha exigido a la terapéutica homeopática.

REFERENCIAS

1. Hahnemann S. Organon de la Medicina. 2a ed. México: Instituto Politécnico Nacional, 2001. Traducción: Flores Toledo D.
2. Hayashizaki Y. Discovery of the "RNA continent" through a contrarian's research strategy. *Genes Genet Syst.* 2011; 86(4): 221-229. PubMed PMID: 22214591.
3. International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature.* 18 Dic 2003; 426 (6968): 789-796. PubMed PMID: 14685227.
4. Charlab R, Zhang L. Pharmacogenomics: historical perspective and current status. *Methods Mol Biol.* 2013; 1015: 3-22. doi: 10.1007/978-1-62703-435-7_1. PubMed PMID: 23824846.
5. Flores Toledo D. Iniciación a la Homeopatía. México: Editorial Porrúa, 1995. p. 21-370.
6. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature.* 25 Abr 1953; 171(4356): 737-738. PubMed PMID: 13054692.
7. Chakravarti A. To a future of genetic medicine. *Nature.* 15 Feb 2001; 409(6822): 822-823. PubMed PMID: 11236997

8. Motulsky AG. Drug reactions, enzymes, and biochemical genetics. *JAMA.* 1957; 165: 835-837.
9. Vesell ES. Pharmacogenetic perspectives gained from twin and family studies. *Pharmacol Ther.* 1989; 41(3): 535-552. PubMed PMID: 2654965.
10. Tabarés B, Frías J. Farmacogenética: hacia una terapia personalizada más segura y eficiente. *Genoma y Medicina. España: Editorial Spainfo S. A.,* 2004. p. 55-80.
11. Daudén E. Farmacogenética I. Concepto, historia, objetivos y áreas de estudio. *Actas Dermosifiliogr.* 2006; 97(10): 623-629.
12. Teixeira MZ. Homeopathy: an adjuvant medical practice. *Rev Assoc Med Bras.* 2007; 53(4): 374-376.
13. Teixeira MZ. Brief homeopathic pathogenetic experimentation: a unique educational tool in Brazil. *Evid Based Complement Alternat Med.* Sep 2009; 6(3): 407-414. doi: 10.1093/ecam/nem128. PMID: PMC2722208.
14. Hahnemann S. *Op cit.*
15. Ortega PS. Introducción a la medicina homeopática, teoría y técnica. México: Editorial Talleres Novarte, S. A. de C. V., 1992.
16. *Ibid.*
17. Navarro V, Martínez F. Salud pública. México: Editorial Mc Graw-Hill, 1998. p. 49-54.
18. Ortega PS. *Op cit.*
19. Tabarés B, Frías J. *Op cit.*
20. Pastinen T, Ge B, Hudson TJ. Influence of human genome polymorphism on gene expression. *Hum Mol Genet.* 15 Abr 2006; 15 Spec No 1: R9-16. PubMed PMID: 16651375.
21. Daly AK. Pharmacogenetics of the major polymorphic metabolizing enzymes. *Fundam Clin Pharmacol.* Feb 2003; 17 (1): 27-41. PubMed PMID: 12588628.
22. Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet.* 11 Nov 2000; 356(9242): p. 1667-1671. PubMed PMID: 11089838.