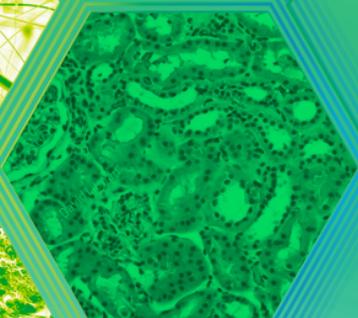
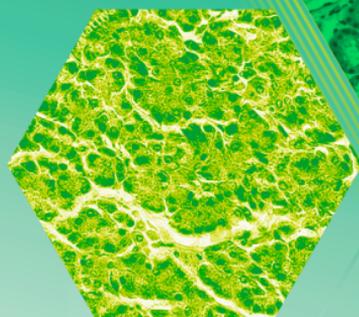


Introducción a la medicina biorreguladora de sistemas: conceptos y consecuencias prácticas

Dra. Alta Smit



Introducción a la medicina biorreguladora de sistemas:

conceptos y consecuencias prácticas

Introducción a la medicina biorreguladora de sistemas: conceptos y consecuencias prácticas

Conceptos teóricos de la medicina biorreguladora de sistemas

La medicina biorreguladora de sistemas (BrSM por sus siglas en inglés) es un enfoque médico que como tratamiento individual o tratamiento adyuvante al modelo médico actual ofrece un beneficio significativo a médicos y pacientes. Enfoques novedosos son especialmente necesarios para tratar muchas enfermedades y síndromes observados actualmente en la práctica médica, no sólo debido a que el énfasis está cambiando hacia enfermedades crónicas no transmisibles, sino también a que el tratamiento lineal de la enfermedad aguda puede representar un problema si la resolución no es el objetivo final.

Nuevos conocimientos sobre las enfermedades del ser humano actual nos obligan a plantear que el rápido cambio del ambiente humano o nicho ambiental, dado por estresores modernos,^{1,2} está superando los procesos de adaptación genética, por lo tanto se produce un desequilibrio en las respuestas biológicas reguladoras, tales como la inflamación, que conduce a la progresión de la enfermedad.³

El aumento en la esperanza de vida, además del nuevo nicho ambiental contribuyen a un aumento en la prevalencia de enfermedades crónicas, como la obesidad, hipertensión, diabetes tipo II y cáncer.

Estas enfermedades adquiridas parecen tener dos características en común: la alteración de la homeostasis y la inflamación crónica.^{4,5,6}

Los estresores modernos (nutrición industrializada, estrés, polución y el exceso de higiene), imponen una alta carga en el sistema biológico del hombre que resulta en la disregulación persistente y por consiguiente en la enfermedad. El modelo reduccionista lineal que actualmente constituye el enfoque para la mayoría de la práctica de la medicina nos ha servido hasta ahora, pero está mal diseñado para tratar las enfermedades producidas por disregulación (molecular, celular, tisular u orgánica), que es la base de la complejidad de un proceso patológico.

El reduccionismo y su enfoque lineal no permiten ver la

complejidad del cuerpo humano y las múltiples interconexiones que existen entre los sistemas, los órganos o las múltiples unidades del organismo humano. La biología de sistemas y la medicina de sistemas miran el cuerpo de una forma diferente.

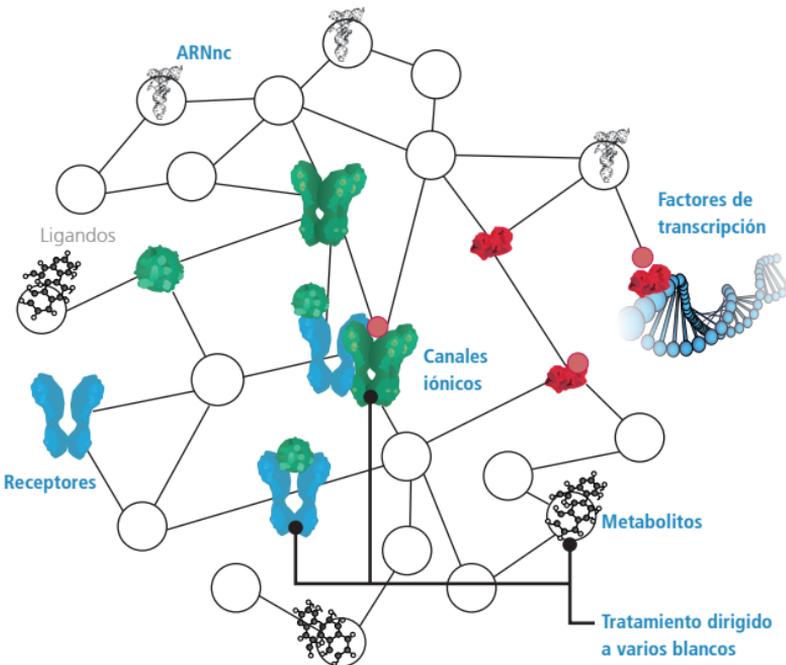
En esta perspectiva, en los sistemas biológicos, las vías y los elementos en la vía hacen parte de un sistema y como tal tienen infinidad de conexiones en las redes típicas. Las propiedades de un sistema solamente se pueden explicar al mirar el todo, y muchos factores se tienen en cuenta para describir el comportamiento. El tratamiento es preferiblemente multiobjetivo para influir en varias partes de una red y no en la vía (**ver cuadro 1**).

Además, el tiempo, el espacio y el contexto se ignoran en el enfoque reduccionista lineal del paciente y de la enfermedad,⁷ y esto se ve de forma diferente en el enfoque por sistemas y especialmente en el enfoque biorregulador de sistemas.

Cuadro 1

Enfoque de sistemas

Sin embargo, la naturaleza trabaja en redes...



Con respecto al tiempo: en el futuro, podremos observar de nuevo la cronobiología en nuestros tratamientos para obtener un efecto óptimo aplicando el medicamento en el momento preciso teniendo en cuenta el ciclo circadiano, o el comportamiento de los biomarcadores. Por ejemplo, se observó que al tener en cuenta las oscilaciones naturales de la proteína C reactiva en pacientes con cáncer cuando se programa la quimioterapia, se pueden optimizar los resultados del tratamiento.⁸

En cuanto al espacio: el suministro de medicamentos en espacios específicos optimiza el tratamiento. Las inyecciones localizadas en la matriz extracelular se utilizan con frecuencia para obtener un efecto biorregulador, no solo a nivel localizado como en la técnica de biopuntura sino también a nivel sistémico a través de los dermatomas en la técnica de terapia biorreguladora metamérica sistémica.

Con respecto al contexto: en la medicina de sistemas, el paciente se considera en el contexto de su composición genética, y además en el contexto ambiental, la exposición previa a infecciones o tóxicos y sus efectos; el denominado exposoma que complementa el genoma.

El concepto, introducido por primera vez por Christopher Wild en 2005, define el exposoma como las exposiciones durante el ciclo de vida (incluyendo los factores del estilo de vida) desde la etapa prenatal en adelante y la respuesta del paciente a esto.⁹ Actualmente, el exposoma se estudia a la par del genoma, y las bases de datos están creciendo para incluir las sustancias tóxicas, su acción patológica y cuál sería la opción terapéutica, la transcripción de genes, receptores etc.^{10,11,12} El objetivo es mapear todas las exposiciones durante la vida de un paciente en una "red de exposoma". Hasta que estas tecnologías se desarrollen, una historia clínica del paciente muy completa es mandatoria para buscar las exposiciones y los estresores desde el periodo prenatal hasta la actualidad.

Este concepto del exposoma se correlaciona altamente con la teoría de la homotoxicología donde las 'homotoxinas' se postularon por Hans-Heinrich Reckeweg como la causa de todas las enfermedades.¹³ Con esto, él no solo se refería a las sustancias tóxicas ambientales como xenobióticos, sino también a todos los estresores que pueden causar perturbaciones en la homeostasis, muy parecido a la forma como se hace en la medicina de sistemas. Él además describió el efecto de estas homotoxinas en el organismo a través de seis fases.¹⁴

El enfoque terapéutico de la Medicina Biorreguladora de Sistemas va dirigido al síntoma y al patofenotipo del paciente individual ya que se concentra en las redes subyacentes disreguladas. La biorregulación puede ser una terapia única o adyuvante a otros esquemas de tratamiento. La biorregulación permite tratar la enfermedad en etapas tempranas o subclínicas antes de aparecer el patofenotipo completo o fases tardías del proceso.

El modelo de medicina biorreguladora de sistemas

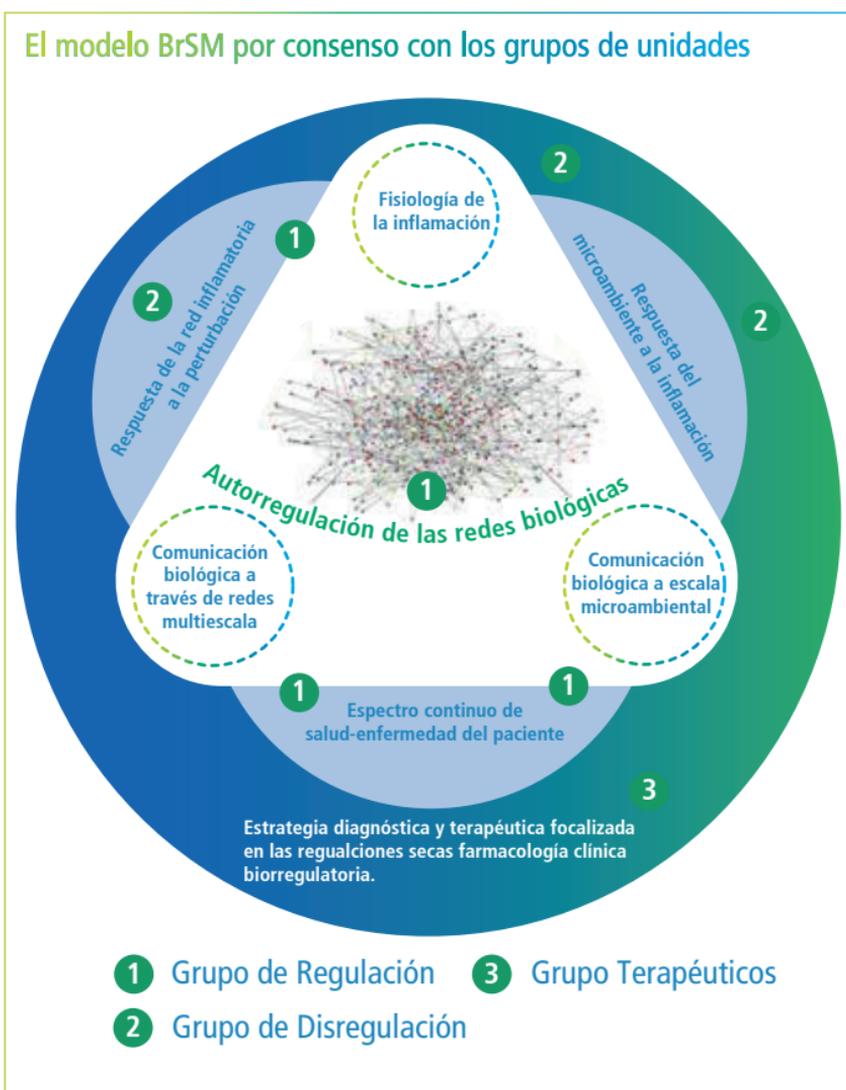
Tres aspectos se consideraron importantes en el desarrollo de un modelo conceptual para representar el modelo de medicina biorreguladora de sistemas: el rigor científico, el consenso de expertos y la aplicabilidad clínica.

La metodología completa y el método estadístico utilizado para derivar el modelo que incluyó a 27 expertos de diversos campos científicos y clínicos, está más allá del alcance de esta monografía, pero se puede obtener de la literatura revisada por colegas.¹⁵

El modelo de medicina biorreguladora de sistemas comprende 10 grupos, los cuales para fines prácticos se pueden dividir en tres categorías: los grupos de regulación, grupos de disregulación y grupos de aplicación clínica (**ver cuadro 2**).

Cuadro 2

El modelo BrSM por consenso con los grupos de unidades



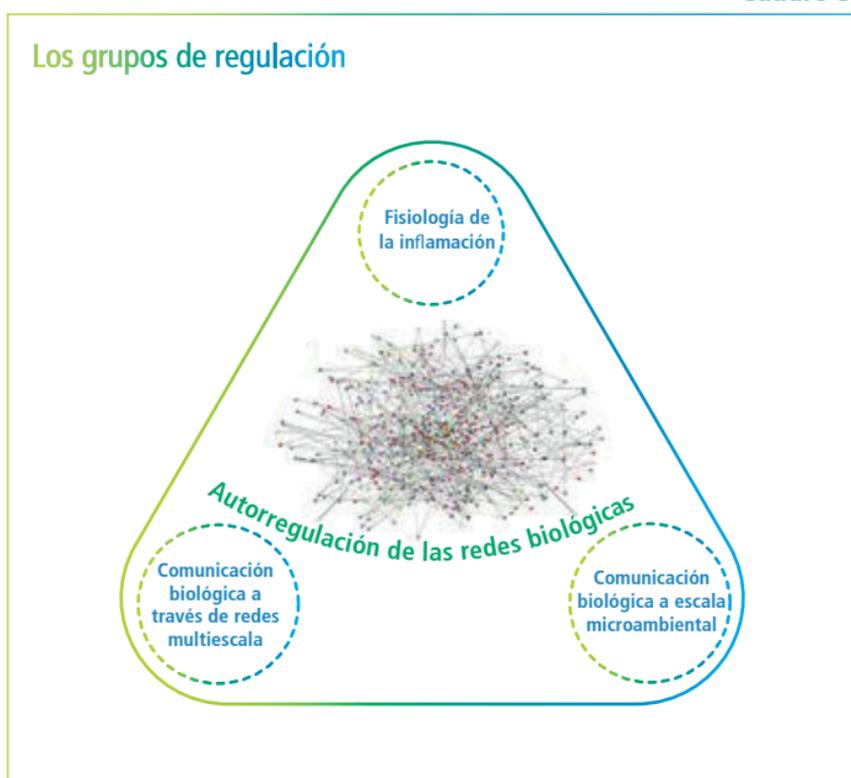
Adaptado de international Clinical Symposium 2015, Alta Smit, Emergence BrSM, O Heel

Los grupos de regulación del modelo BrSM

Estos grupos representan el estado fisiológico normal del organismo que si todo está bien se encuentra en equilibrio dinámico.

Para examinar más de cerca la forma como se alcanza el equilibrio dinámico, se justifica una mirada más profunda a los grupos de regulación (**ver cuadro 3**).

Cuadro 3



Flujo de la información biológica a través de redes multiescala

La información en los sistemas biológicos es de dos importantes tipos. La información de la secuencia se codifica por el código nucleótido de cuatro dígitos en el ADN. Determina las características estructurales y funcionales de las proteínas y las moléculas de ARN. La información reguladora describe la interacción entre las proteínas, otras moléculas y el ADN, y por lo tanto determina el comportamiento del sistema.

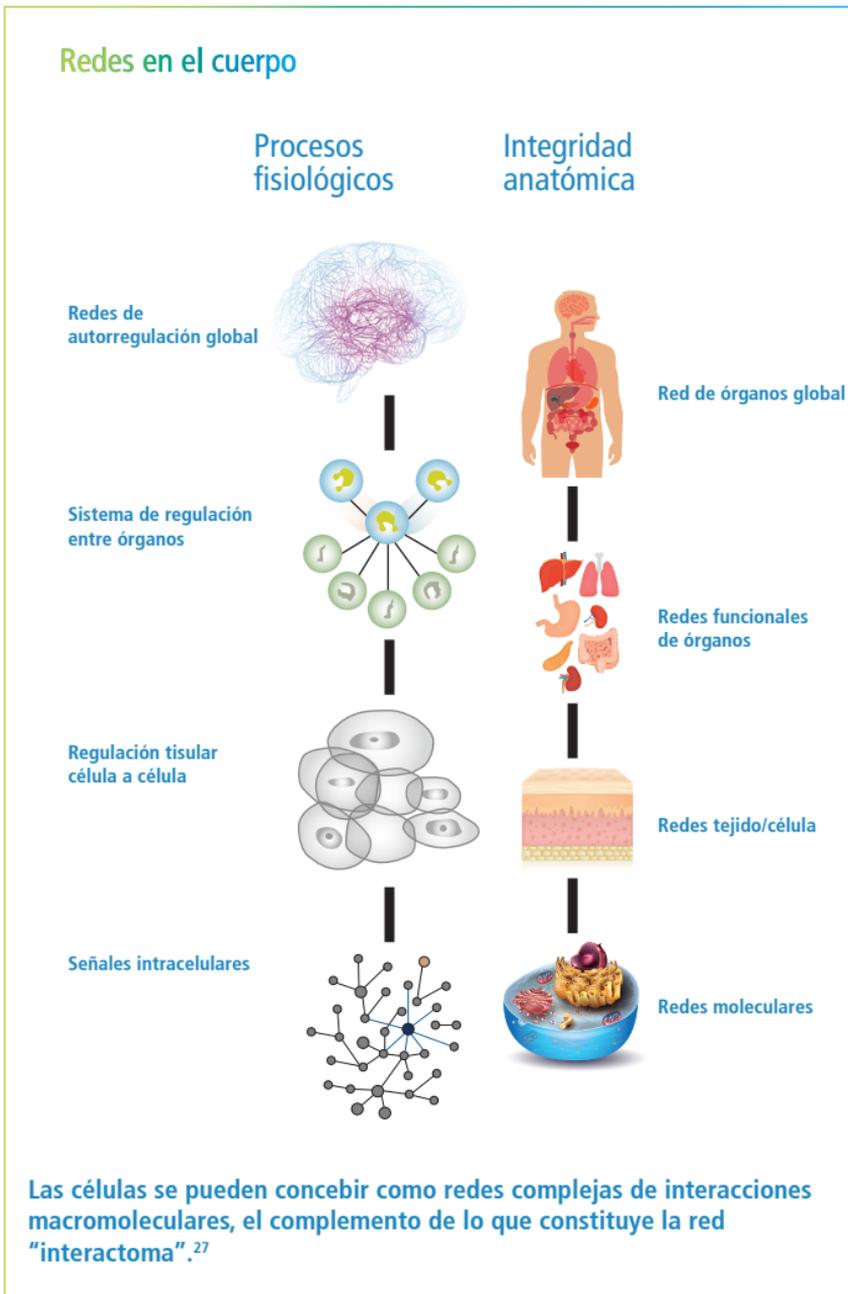
La información reguladora conecta los diferentes niveles de las estructuras biológicas de las moléculas a las células, a los tejidos, a los órganos, a través de redes multiescala.

La biología de sistemas respalda la visión de la interconexión global de las redes biológicas de múltiples tejidos como base de toda la fisiología por sistemas del cuerpo.¹⁶

Por lo tanto, un sistema se puede considerar como redes dentro de redes,¹⁷ y en el BrSM, esto comprende la red de autorregulación global (**ver cuadro 4**). En homotoxicología, el equivalente sería el Sistema de la Gran Defensa descrito por Reckeweg.¹³

Recientemente se ha sugerido la existencia de una vasta red interórgano. Esta red de péptidos, proteínas y metabolitos actúa entre órganos para coordinar procesos celulares esenciales y especializados.¹⁸

Cuadro 4



Una parte importante para mantener la integridad en el cuerpo puede ser la "detección" del estado de otros órganos, e incluso establecer el grado de interconexión que determina la salud. En el envejecimiento hay una ruptura de esta interconexión que conlleva a la vulnerabilidad del organismo que envejece a la perturbación.¹⁷

Las redes están organizadas en módulos funcionales. Este sistema modular ayuda a las redes a contener las perturbaciones y el daño localmente y por lo tanto minimiza los efectos de la enfermedad en todo el sistema si fallan solamente uno o dos módulos funcionales en la red.¹⁹ Sin embargo, aunque la estructura y función modular protege el organismo de una falla, es claro que los módulos que fallan aplicarán tensión en otros causando una falla en cascada con el tiempo.²⁰

Los módulos funcionales también pueden ser útiles en el desarrollo/elección de medicamentos en un concepto de sistemas.²¹

En un sistema abierto como el cuerpo humano, las redes se alteran por perturbaciones internas y externas, el equivalente de las toxinas endógenas y exógenas de Reckeweg.

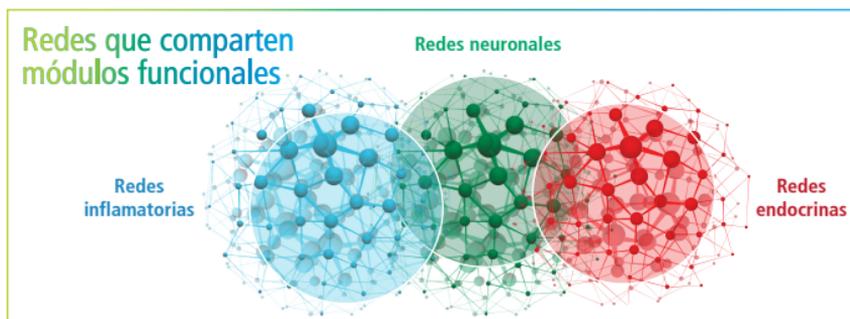
A través de la autorregulación, la perturbación se puede superar y la red regresa a su estado estable.

Las enfermedades se pueden considerar como perturbaciones persistentes de la red,²² que el organismo no puede corregir a través de la autorregulación. Esto se discutirá más adelante.

Varias redes compartirán módulos estructurales como también funcionales, y por lo tanto, tienen algunos de estos módulos funcionales alterados comúnmente en enfermedades específicas. Por ejemplo, la red neuronal endocrina e inmune compartirá varios módulos funcionales, y por lo tanto, se podría influenciar una de las redes clínicamente a través de la otra.

En la práctica, esto significa que el trastorno no es tan crónico. Por ejemplo, al tratar la red neuroendocrina se estabilizará la red inflamatoria en ciertas enfermedades (**ver cuadro 5**).

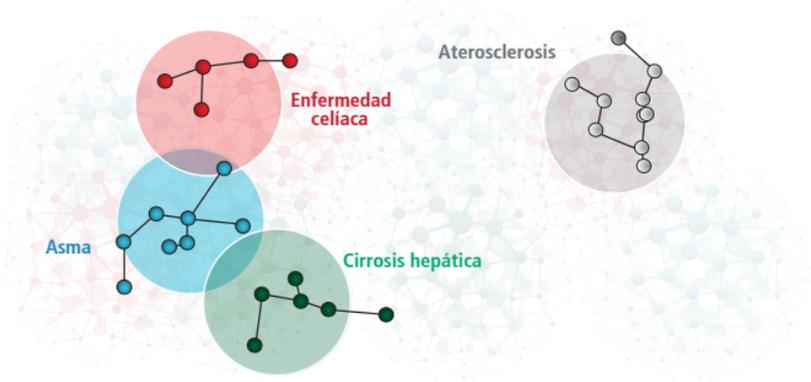
Cuadro 5



El pensamiento de la red no solo se aplica para mirar la interconexión de varios módulos funcionales entre sí, sino también estudiar la interconexión de los módulos funcionales perturbados en la enfermedad^{23,24,25} (ver cuadro 6).

Cuadro 6

Ejemplo del aspecto modular en la enfermedad



Comunicación biológica en una escala de microambiente

Múltiples redes están involucradas en la respuesta del microambiente, desde el genoma (ADN) hasta el transcriptoma (ARN), el epigenoma²⁶ y el glicoma (metabolismo de la glucosa, incluyendo la glicosilación). El papel de la epigenética y glicosilación ha sido el centro de atención en los últimos años.^{27,28} Recientemente, se demostró que el cambio en el microambiente (principalmente hipoxia) influencia los patrones de glicosilación y, por lo tanto, la función celular,²⁹ que fundamenta aún más el estrecho vínculo entre los cambios transitorios en el microambiente celular y la función. Otro ejemplo de la estrecha relación entre la célula y su microambiente se puede observar en la respuesta de estrés celular, donde las fluctuaciones intracelulares de las variables homeostáticas causarán que se activen sensores en la matriz extracelular. El microambiente de las células también está conectado estrechamente y es sensible a los cambios en el macroambiente (por ejemplo, el sistema autorregulador global).

Las terminaciones nerviosas del sistema nervioso autónomo están incorporadas en la matriz, y las señales de sustancias hormonales, como la hormona tiroidea,³⁰ estrógenos,^{31,32} y cortisol,³³ tienen un profundo efecto en el tejido conectivo. El sistema inmune, a través de la red de citoquinas, tiene un papel fundamental en el microambiente. De hecho, la estructura de soporte de la matriz extracelular y algunas de las moléculas que libera, proporciona la base de uno de los principales prerrequisitos de un sistema inmune en funcionamiento (específicamente, la migración de células, como neutrófilos y macrófagos).^{34,35} Por lo tanto, la transferencia de

información biológica en una escala de microambiente juega un importante papel en la salud y la enfermedad.

Autorregulación de las redes biológicas

Desde la perspectiva de los sistemas, la estabilidad se logra a través de la autorregulación, pero la autorregulación es más que homeostasis (la cual está incluida). La homeostasis solo garantiza un estado estable del sistema, pero la autorregulación también asegura el comportamiento constante del sistema y como tal garantiza la estabilidad dinámica, incluyendo la homeostasis, en más de un punto de ajuste, fenómeno oscilatorio, e incluso eventos caóticos, por lo tanto, alcanzado un equilibrio dinámico.

Otra propiedad de las redes es la robustez. La robustez en una red se puede definir como la capacidad de mantener la función frente a perturbaciones,²⁰ incluso si hace transición a un nuevo estado estable o si la inestabilidad ayuda al sistema para hacer frente a las perturbaciones.³⁶ Un aspecto importante de la terapia biorreguladora es su no interferencia con los ciclos circadianos ni con la capacidad autorreguladora del organismo.

Fisiología de la inflamación

La inflamación es una de nuestras principales respuestas de defensa. La respuesta inflamatoria es particularmente vulnerable a los cambios en la exposición microbiana, dieta, estrés, toxinas y actividad física. El papel de una amplia variedad de factores ambientales también se han involucrado en el desencadenamiento de la inflamación a través de los mecanismos epigenéticos.^{37,38}

Los principales círculos científicos en su desarrollo de conocimiento también plantean que la inflamación se requiere en el funcionamiento normal de algunos tejidos y órganos, si los sistemas de estrés de tejido no son adecuados.^{4,39} En este caso, la inflamación tiene un papel adaptativo. La inflamación fisiológica es un mecanismo homeostático importante que involucra varios de los sistemas autorreguladores mencionados anteriormente, no solamente el sistema inmune.^{40,41}

La inflamación es una respuesta ordenada, con varios procesos que se siguen uno a otro para restaurar la resolución y la homeostasis del tejido. La inflamación fisiológica siempre tiene el resultado de la resolución cuando se logra la homeostasis.

La inflamación no resuelta conduce a la enfermedad crónica con el paso de los años. Otro punto importante es que existe un ritmo diurno diferente a la inflamación fisiológica.⁴² Se ha planteado la hipótesis que estos ritmos diurnos están sincronizados por el ciclo de producción de las hormonas cortisol y melatonina, según la

estimulación por el reloj central en el núcleo supraquiasmático.

La producción cíclica de hormonas también se expresa en el ritmo cronobiológico del sistema inmune. Por lo tanto, existe una prevalencia del factor de crecimiento transformante (TGF) β e interleucina IL-2 durante las primeras horas de la noche y un aumento del factor de necrosis tumoral α (TNF α), IL-1, e IL-6 en las primeras horas de la mañana.

La reducción del cortisol a su nivel más mínimo a la media noche es fundamental para permitir esta respuesta inflamatoria, lo cual permitirá que los ciclos de catabolismo y anabolismo tisular tomen su curso normal, un fenómeno vital para la regeneración de tejido.

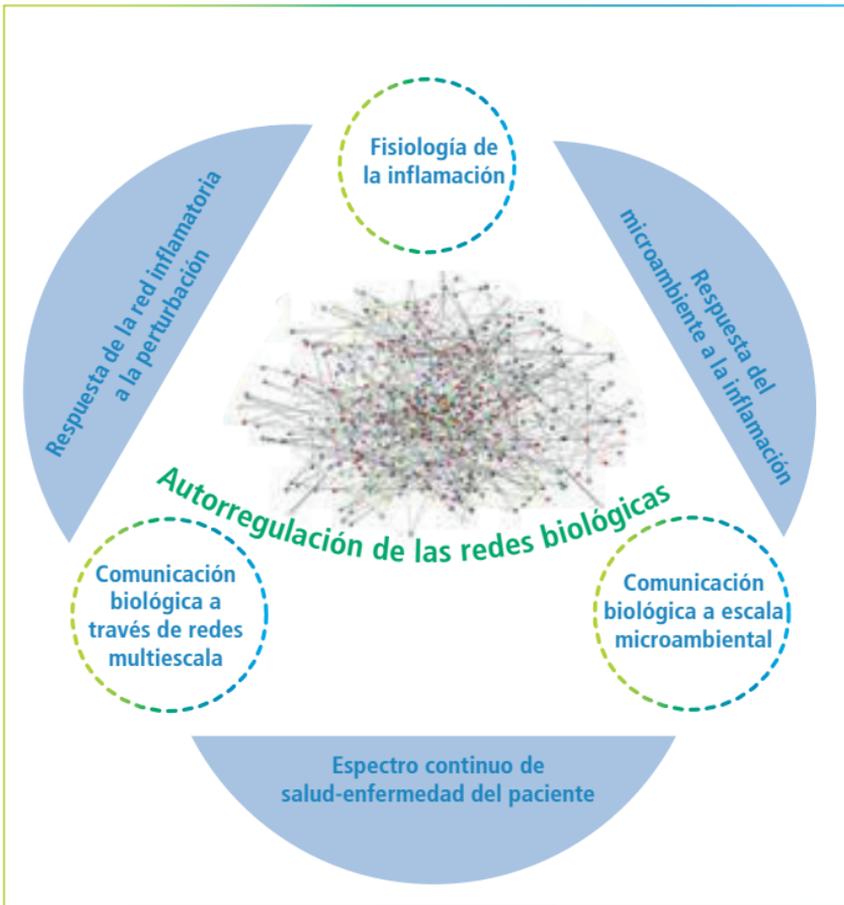
Esto enfatiza la importancia de la cronobiología en las redes autorreguladoras y en la práctica implica que los programas de higiene del sueño y reducción del estrés deben hacer parte de un enfoque de sistemas biorreguladores para el paciente.

Es sorprendente observar que en sus escritos originales Reckeweg establece que las homotoxinas son eliminadas de la matriz extracelular a través de la inflamación.¹³ Esta es otra validación de las teorías de H.H. Reckeweg postuladas hace muchos años.

En la primera parte se presentó un resumen de la fisiología de la inflamación, la comunicación biológica en el microambiente y la interconexión de las diferentes redes biológicas, denominados los grupos de la regulación los cuales se relacionan con la capacidad autorreguladora del organismo.

Grupos de Disregulación

Estos grupos describen la respuesta del sistema fisiológico cuando se enfrenta a una perturbación, ya sea a nivel de estrés del tejido local, o por fuentes internas y externas, como el daño franco del tejido, exposición microbiana, etc. Estos se pueden clasificar como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS por sus siglas en inglés) o patrones moleculares asociados a daño (DAMPS)⁴⁰ (ver cuadro 1).



Los grupos de disregulación: Respuesta de la red inflamatoria a la perturbación, Respuesta del microambiente a la inflamación y el continuo de salud - enfermedad

Respuesta inflamatoria de la red a la perturbación

En la activación de la vía inflamatoria participan inductores, sensores, mediadores y tejidos diana.⁴⁰

Los inductores pueden ser tejido necrótico, patógenos, toxinas, xenobióticos, etc., los cuales activan sensores o receptores de membrana o intracelulares (Toll Like receptors (TLRs) o receptores NOD respectivamente) localizados en las células dendríticas, mastocitos, macrófagos y nociceptores de fibra C entre otros. Se consideran también sensores en un sentido sistémico los sistemas endocrino y nervioso, las proteínas de señalización que detectan procesos como el plegamiento de proteínas, los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la disponibilidad de nutrientes.

Los mediadores son en general citoquinas proinflamatorias y reguladoras tanto de la inmunidad innata como de la inmunidad adaptativa, las cuales actúan sobre diferentes tejidos diana produciendo la sintomatología observada según sea el caso. Antes de desencadenarse todo el proceso inflamatorio existe una respuesta homeostática local de los tejidos afectados por los inductores la cual autorregula o limita el proceso inflamatorio, si

esto no es suficiente se desencadena una respuesta inflamatoria más agresiva, sistémica o incluso crónica sin resolución.^{4,43}

La respuesta inflamatoria se puede considerar como un rasgo de alto costo, y alto beneficio: alto beneficio porque puede llegar a salvar la vida frente a retos nocivos y alto costo porque las defensas inflamatorias interfieren con las funciones normales y, en casos extremos, pueden causar daño tisular y muerte.

Este es el potencial de la inflamación que nos ha llevado en el modelo médico reduccionista lineal a suprimir la inflamación, especialmente con moléculas que se dirigen al sistema Cox/Lox para reducir la síntesis de las prostaglandinas.

Si la inflamación es exitosa, está conllevará a la resolución. Anteriormente, el pensamiento era que un proceso inflamatorio agudo regresaba a un estado no inflamatorio normal debido simplemente a un proceso pasivo que involucraba la eliminación del estímulo incitador, la dilución gradual de gradientes quimiotácticos (es decir, la pérdida de señales de 'activación') y el "ciclo de vida" natural y catabolismo (es decir, 'fatiga') de los mediadores pro-inflamatorios de acuerdo con la magnitud y persistencia de la infección o lesión. Esto le permitía a los tejidos drenar, reparar y regresar a la función normal.

Las perspectivas actuales difieren en que ahora sabemos que este no es el caso y existen dos fases activas diferentes interconectadas en toda la respuesta inflamatoria aguda y cada una de las fases con sus propios mediadores que la 'activan' y 'desactivan' de forma dinámica.⁴⁴

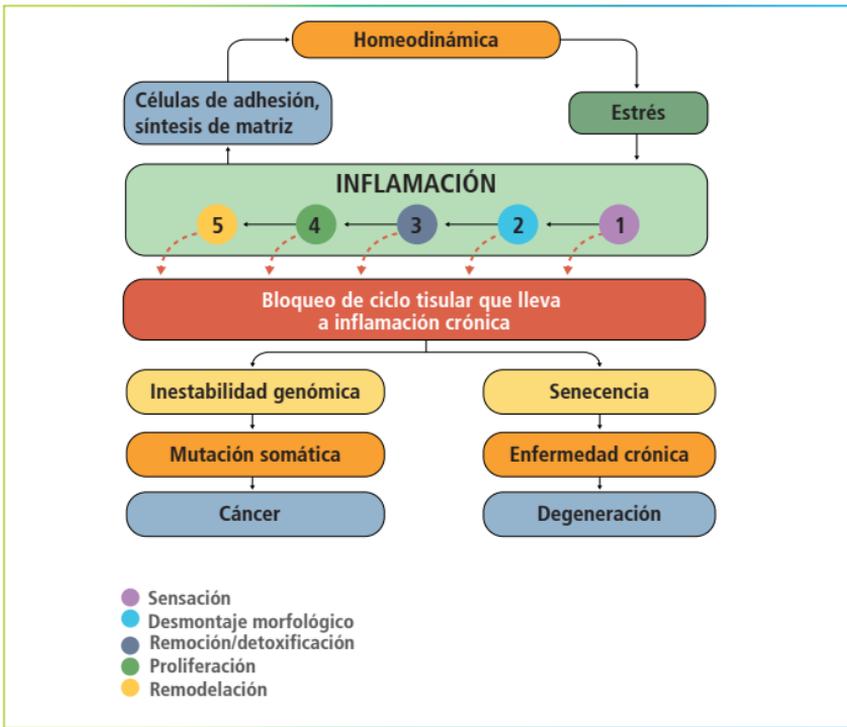
La resolución de la inflamación hace referencia al descubrimiento reciente de una fase endógena activa para contrarregular los mediadores proinflamatorios y restaurar la homeostasis tisular. Esta fase de resolución se inicia al mismo tiempo que se desencadena la inflamación aguda e involucra la síntesis de mediadores pro-resolución especializados (SPMs) que incluyen las lipoxinas, resolvinas, protectinas y maresinas, las cuales actúan como puntos de verificación y detienen las señales junto con las vías proinflamatorias. Por lo tanto, se está volviendo bastante claro que la resolución de la inflamación no es lo mismo que la anti-inflamación, y que la respuesta de un eicanosioide, como la prostaglandina E2 (PGE2), en las fases tempranas de la inflamación es necesaria para desplegar los SPM.

Por lo tanto, se puede deducir que en la inflamación, al igual que en la coagulación y la formación de complemento en el sistema inmune, el inicio programa el final.

La implicación práctica es que se debe tener precaución en no suprimir el sistema enzimático Cox/Lox con un AINEs de forma muy prematura en la respuesta inflamatoria, debido a que esto interferirá con la resolución. Este hecho también se reconoce en algunos artículos de consenso sobre la reparación tisular.⁴⁵

La inflamación es una respuesta ordenada, con varios procesos que son consecutivos de forma interrumpida para restaurar la resolución y homeodinámica del tejido (**ver cuadro 2**). Si la reacción inflamatoria se bloquea en alguna de estas fases, se pueden presentar consecuencias directas. A nivel celular, la inflamación sin resolución tiene como consecuencia la inestabilidad genómica; a nivel del tejido, incluso cáncer. Por otra parte, la inflamación sin resolución también puede desencadenar la senescencia temprana, lo cual conlleva a la degeneración.

Cuadro 2



Fases de la inflamación (Adaptado de St. Laurent)

Existen muchas razones por las cuales no se resolverá la inflamación, por ejemplo, cuando existe una producción inadecuada de mediadores de resolución, o el estímulo es persistente, como microorganismos, toxinas, o daño tisular en curso (**Ver cuadro 3**).



Factores responsables de la inflamación sin resolución

Respuesta del Microambiente a la Inflamación

Existe una estrecha asociación entre la inflamación y especialmente la inflamación sin resolución y los estados del tejido, no solo funcional sino también estructuralmente. La proliferación y remodelación de la ECM (matriz extracelular) hace parte del proceso inflamatorio exitoso, pero la inflamación sin resolución conduce invariablemente a una cicatrización incontrolada de la herida y fibrosis.⁴⁶

En la lesión muscular aguda, por ejemplo, es necesario remover las fibras muertas o dañadas y reemplazarlas por células madre musculares (también denominadas células satélite), las cuales son necesarias para la reparación.

Ahora se tiene gran cantidad de evidencia para sugerir que la naturaleza, duración e intensidad de la respuesta inflamatoria después del daño muscular y regeneración puede influir de forma crucial en el desenlace de la reparación muscular, alternativamente, fibrosis.⁴⁷

Es importante mencionar que no solamente la inflamación crónica puede resultar en daño tisular, sino también una respuesta inflamatoria excesiva de corta duración puede dañar los tejidos (Choque séptico).

Una respuesta inflamatoria prolongada altera el tejido objetivo y los estados funcionales del órgano a expensas de la función tisular normal.⁴⁸ Por ejemplo, las metaloproteinasas sintetizadas y liberadas por los neutrófilos juegan papeles importantes en la remodelación del tejido,⁴⁹ incluyendo los cambios tisulares en ciertas enfermedades, como la bronquiolitis⁵⁰ y enfisema.⁵¹

Continuo Salud-Enfermedad del Paciente:

La medicina biorreguladora de sistemas reconoce el continuo salud-enfermedad, el cual se puede considerar como el producto de la respuesta inflamatoria a la perturbación de la red y el grado en que el microambiente respondió a esta con remodelación.

La inflamación sin resolución es el signo de que existe una perturbación en progreso, o que la capacidad autorreguladora no es suficiente para volver de nuevo a un estado homeostático normal. Por lo tanto, se puede utilizar como un marcador sustituto natural de la capacidad autorreguladora.

Por otra parte, la remodelación de tejidos, como se describe por Carl Nathan a continuación, es un signo de progresión de la enfermedad y, por lo tanto, se puede utilizar como un marcador sustituto para el grado de progresión de la enfermedad.

Si en cualquier etapa, uno de los pasos ordenados de la inflamación se altera o suprime, ocurrirán cambios tisulares.

En las palabras de C. Nathan, publicadas en Nature: *"Si en cualquier paso se emite la orden de proceder pero el progreso al siguiente paso está bloqueado, el proceso inflamatorio se puede desviar a un patrón de retención, como la infiltración de un tejido con agregados de linfocitos y leucocitos (granulomas) que algunas veces están incorporados en la proliferación de fibroblastos sinoviales (pannus), o distorsión de un tejido con haces de colágeno (fibrosis). La inflamación persistente puede oxidar bastante mal al ADN como para promover la transformación neoplásica"*.⁵²

Lo anterior es un espejo de lo denominado la tabla de seis fases de la homotoxicología, donde se describe la progresión de la enfermedad. En un principio se creyó que se correlacionaba con la posición de las toxinas, y después cambió a la tabla de evolución de la enfermedad, la cual refleja el aspecto de remodelación del tejido en la progresión de la enfermedad.⁵³

En la medicina biorreguladora de sistemas, la progresión de la enfermedad es considerada como un factor de la respuesta inflamatoria y la remodelación del tejido en el microambiente (**ver cuadro 4**).

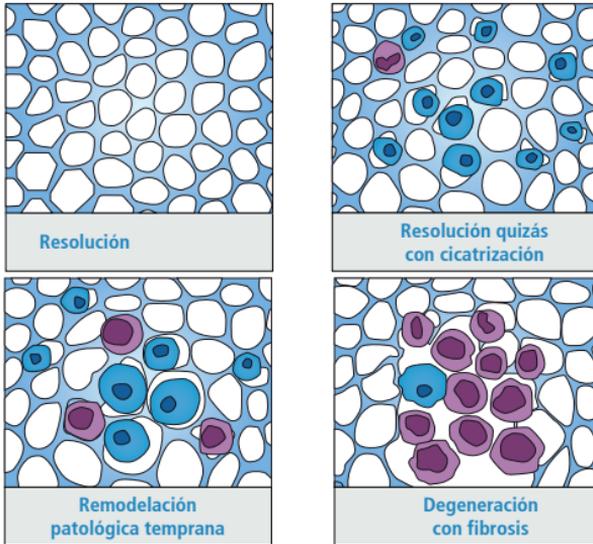
El ejemplo clásico de la respuesta del microambiente a la inflamación sin resolución se puede observar en la progresión de la enfermedad hepática.

La cirrosis hepática es el desenlace de muchos ciclos de lesión tisular, inflamación y reparación. La hepatitis crónica está asociada con la inflamación crónica y la remodelación de la matriz que resulta en fibrosis y eventualmente en cirrosis que también puede progresar a cáncer. La cirrosis hepática es causada por repetidos ciclos de lesión tisular, inflamación, y reparación. Aunque la

El continuo salud-enfermedad de acuerdo con la respuesta inflamatoria a la perturbación y la respuesta del microambiente a la inflamación

Descontrol severo e inflamación crónica

Podría resultar en...



Pacientes salud-enfermedad continuo

El continuo salud-enfermedad de acuerdo con la respuesta inflamatoria a la perturbación y la respuesta del microambiente a la inflamación

mayoría de las causas de la hepatitis aguda se resuelven sin cicatrices, la hepatitis crónica está asociada con inflamación persistente y la remodelación de la matriz, lo cual conlleva a fibrosis y, eventualmente, a cirrosis. La inflamación crónica y fibrosis están relacionadas inextricablemente y las interacciones celulares entre las células efectoras del sistema inmune, los fibroblastos locales, y los macrófagos tisulares en sitios de formación de cicatriz determinan el desenlace de la lesión hepática y el desarrollo de cicatrices.⁵⁴

Los síndromes sensitivos centrales han sido centro de atención en los últimos años. Denominados anteriormente síndromes somáticos funcionales, ahora es claro que estos síndromes no solo comparten una serie de redes perturbadas comúnmente, sino también tienen cambios estructurales comunes en el cerebro y periferia responsables de la alteración en la sensación de dolor.^{55, 56}

La inflamación sin resolución resulta en una remodelación tisular aberrante que perpetúa la inflamación y el dolor.^{57,58,59}

Por ejemplo, el sistema nociceptivo es capaz de someterse a un cambio enorme (plasticidad) cuando expuesto a la presencia persistente de mediadores inflamatorios y factores de crecimiento en el microambiente circundante. Contrario al pensamiento científico inicial que la sensibilización central causa cambios periféricos, ahora se piensa que la sensibilización de los nociceptores periféricos a la ECM alterada precede a la sensibilización central.^{57, 58}

La incorporación de un paciente en este continuo de salud enfermedad en cualquier momento no solo puede indicar la progresión de enfermedad, sino también la regresión de enfermedad. Esto se adhiere al principio que la remodelación es posiblemente reversible, incluso en algunos casos de fibrosis; sin embargo, solamente cuando la membrana basal aún está intacta.⁶⁰ Esto se correlaciona con la toma de decisiones clínicas en la tabla de seis etapas de Reckeweg, donde la intervención terapéutica se guía por esta 'herramienta diagnóstica'.

Tanto la respuesta inflamatoria como también la respuesta del microambiente se pueden utilizar para guiar el tratamiento, no solo en la selección de la intervención, ya sea biorreguladora o cuando tratamiento adyuvante con medicación lineal es necesario, sino también proporciona una indicación de la extensión del tratamiento biorregulador.

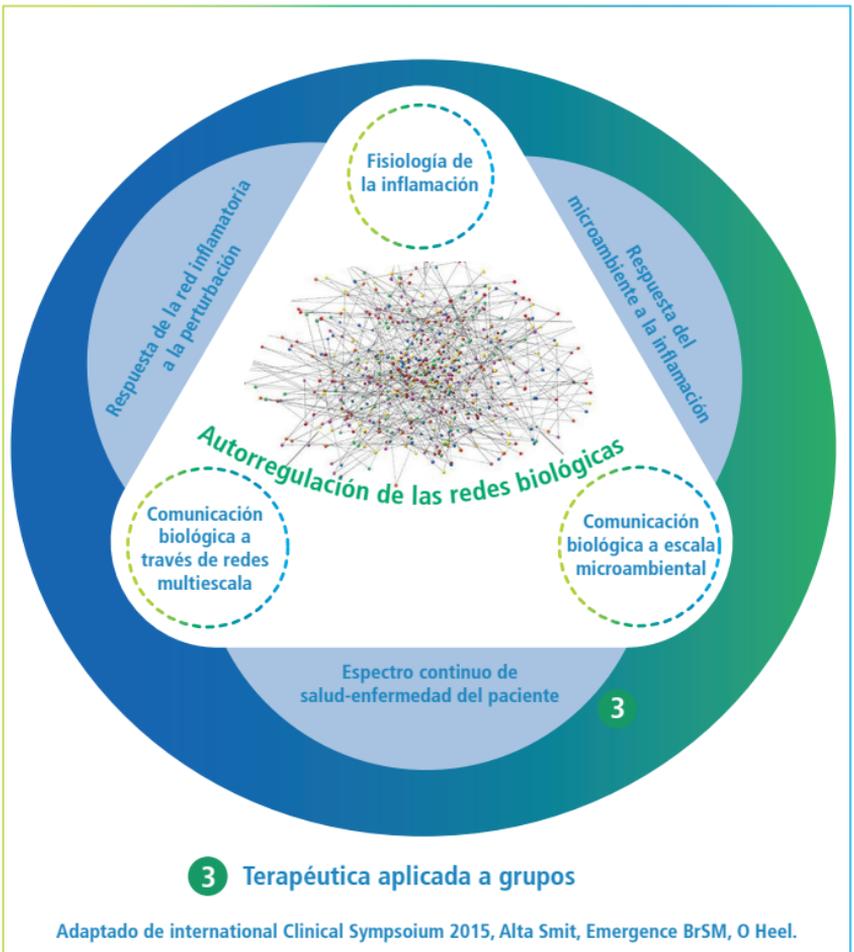
Esto se correlaciona con la toma de decisiones clínicas en la tabla de seis etapas de Reckeweg, donde la intervención terapéutica se guía por esta "herramienta diagnóstica".

Enfoque Terapéutico en la Medicina Biorreguladora de Sistemas:

La medicina biorreguladora de sistemas sigue los principios denominados por Ahn y colaboradores en el enfoque de sistemas, específicamente: reconocimiento de la interrelación y dinámica en el enfoque científico, y en el enfoque clínico observar el tratamiento individualizado, sensible en tiempo y espacio, como también el uso sinérgico y multidimensional de los medicamentos.⁶¹

Es importante mencionar que aunque la inflamación y la respuesta adoptan un papel central en el modelo BrSM, no siempre significa que el tratamiento siempre se dirige a la inflamación. Se debe aclarar que la desregulación en la red inflamatoria es el resultado de muchos factores, y a menos que se eliminen estos factores, incluyendo la desregulación en otras redes, la inflamación sin resolución reincidirá.

(ver cuadro 5).



Los grupos del enfoque terapéutico

Estrategia Diagnóstica y Terapéutica:

Al tener como objetivo la capacidad autorreguladora del paciente, la medicina biorreguladora de sistemas le ofrece un enfoque al paciente que es diferente al modelo médico lineal actual.

Actualmente no existe un método diagnóstico específico para determinar el estado autorregulador o capacidad autorreguladora de un paciente. Las investigaciones invasivas como las biopsias se utilizan en algunas enfermedades, como en la enfermedad hepática, y la búsqueda de métodos menos invasivos aún continúa. En algunos casos, los índices de pronóstico se crean a través de una serie de factores predictivos para obtener una puntuación.⁶²

La biología de sistemas y datos de la "ómica" son prometedores para el futuro diagnóstico debido a que abre la posibilidad de mirar a las redes y sus interacciones.

Un ejemplo de este caso son las ilustraciones genómicas de las redes en los pacientes con fatiga crónica donde los patrones de la red distinguen claramente entre los pacientes con síndrome de fatiga crónica y los pacientes sin fatiga.⁶³

Los ARNs sin codificación pueden jugar un papel importante como futuros marcadores en el enfoque de sistemas.⁶⁴

Las firmas transcripcionales también ayudarán a estratificar los pacientes para tratamientos individuales.⁶⁵

Actualmente en la medicina biorreguladora de sistemas, el paciente se aborda en una manera convencional con las pruebas diagnósticas normales vanguardistas. Esto se puede continuar con las 'ómicas' y otras investigaciones para determinar la perturbación de la red si están disponibles y son asequibles.

Las redes desreguladas también se pueden determinar por el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad. Por ejemplo, en el síndrome metabólico existe una perturbación conocida en la red metabólica celular como también en la red inmune. Esto se examina actualmente en el campo de la inmunobiología.⁶⁶

En la medicina biorreguladora de sistemas, estas dos redes se abordan como tratamiento primario.

Hasta que los métodos de evaluación se conviertan en una corriente principal, la evaluación de la capacidad autorreguladora como también la progresión de la enfermedad se determina por los marcadores sustitutos como se describió anteriormente.

Debido a que los tratamientos biorreguladores dependen de la integridad del sistema autorregulador para sus efectos, como estrategia terapéutica, el primer paso en la aproximación del paciente es decidir hasta qué grado el paciente se puede regular por sí mismo. Esto también determinará si un enfoque lineal adyuvante es necesario.

Un cuadrante simple describe las posibilidades de tratamiento. (ver cuadro 6)

Cuadro 6

El enfoque terapéutico del BrSM

Enfoque integrador en función de las capacidades de autorregulación del paciente

Convencional	Convencional con soporte biorregulador
Biorregulación con soporte convencional	Biorregulación

Adaptado de international Clinical Symposium 2015, Alta Smit, Emergence BrSM, Heel®

El enfoque terapéutico del BrSM

Frente a una enfermedad severa que amenaza la vida, como un trauma múltiple agudo o una neumonía severa, se requiere intervención urgente y se aplica un enfoque lineal decisivo, debido a que el sistema autorregulador está claramente agobiado. Después que la situación aguda está bajo control, y si el sistema no ha regresado espontáneamente al estado normal, el tratamiento biorregulador aún se puede implementar. Es claro que en condiciones donde hay destrucción del tejido, o resección de este, se debe aplicar una terapia de reemplazo apropiada, o seguir un tratamiento sintomático puro.

En casos donde es posible la regulación, pero no es viable como terapia individual, se combina con un enfoque lineal convencional. Un ejemplo de esto sería un paciente que necesita un antibiótico para una infección severa que amenaza con agobiar al paciente, pero el tratamiento se combina con un inmunomodulador biorregulador y luego se debe aplicar un probiótico. En el caso donde un tratamiento biorregulador es el tratamiento de elección, pero el paciente aún necesita alguna intervención lineal, principalmente en forma de intervención sintomática, la principal intervención es una biorreguladora con una terapia lineal de 'rescate'. Un ejemplo de esto será el tratamiento de osteoartritis con una combinación de productos biorreguladores y el paciente toma un analgésico de rescate cuando sea necesario.

Finalmente, en enfermedades que no amenazan la vida y donde hay tiempo y se tiene la posibilidad de regular redes subyacentes perturbadas, el tratamiento de elección es claramente uno biorregulador. Buenos ejemplos son las lesiones deportivas, enfermedades relacionadas con el estrés, síndromes somáticos funcionales, y enfermedades auto limitantes como tos y gripes leves

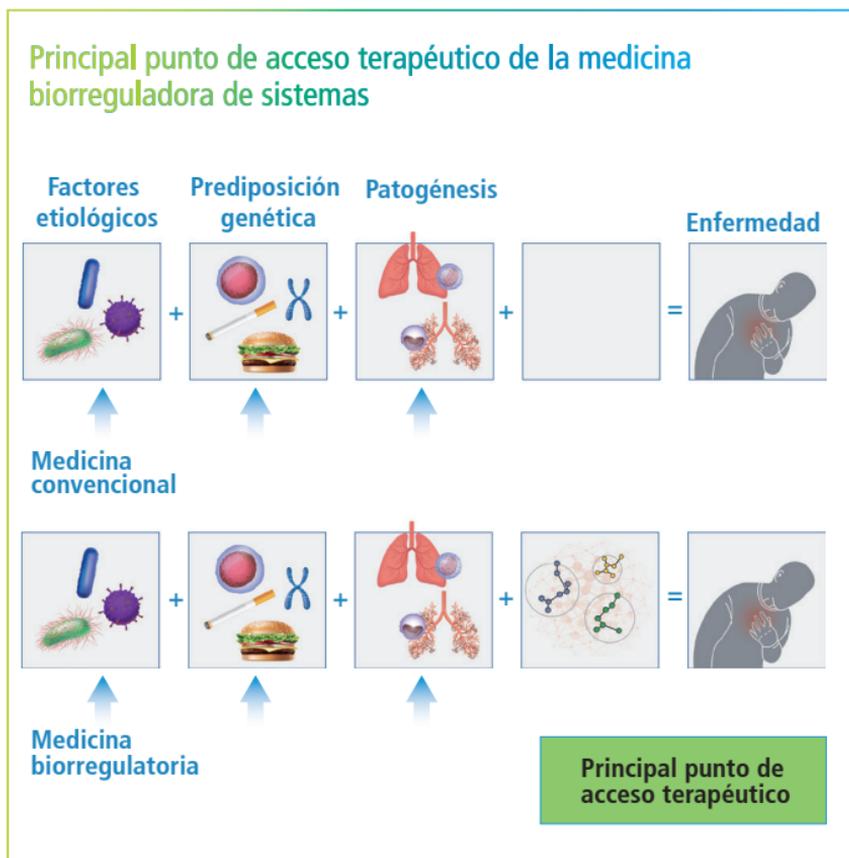
Por supuesto, el objetivo final es cambiar el tratamiento del paciente a los dos cuadrantes inferiores, incluso si en el cuadrante inferior izquierdo el objetivo es el uso de medicamento de acción moderada. Este es un método poderoso para prevenir las secuelas de enfermedades iatrogénicas que ahora son la segunda causa de muerte en algunos países.⁶⁷

Enfoque clínico en la disregulación

En la medicina biorreguladora de sistemas, al igual que en el modelo de medicina lineal convencional, se tiene en cuenta la predisposición genética y epigenética del paciente y en lo posible se retiran los estresores o desencadenantes de la enfermedad. Sin embargo, donde la medicina convencional tratará sola y principalmente el desenlace de la disregulación de las redes en el paciente, con frecuencia un tratamiento sintomático, la medicina biorreguladora de sistemas como objetivo primario tratará las redes subyacentes disreguladas al apoyar el sistema autorregulador para lograr la regulación.

Dependiendo de la capacidad autorreguladora del paciente, el efecto de la desregulación en el organismo también se tratará, pero el objetivo final de la medicina biorreguladora de sistemas es siempre optimizar la capacidad autorreguladora del paciente tanto como sea posible. **(ver cuadro 7)**

Cuadro 7



Principal punto de acceso terapéutico de la medicina biorreguladora de sistemas

Farmacología clínica biorreguladora

La biorregulación es un proceso biológico activo inducido por la intervención terapéutica, farmacológica o no farmacológica, que es capaz de optimizar o restaurar la autorregulación de las redes biológicas.

La intervención no farmacológica incluye técnicas de reducción del estrés, cambios a un estilo de vida saludable o higiene del sueño.

La intervención farmacológica se logra a través de la aplicación de medicaciones con propiedades biorreguladoras, reemplazo de cofactores que se requieren por el sistema autorregulador, tal como minerales, y la construcción de bloques de elementos vitales como aminoácidos. Algunas veces se pueden administrar medicamentos para ayudar al cuerpo a superar un bloqueo para la autorregulación, tal como probióticos que le ayudan al cuerpo a restaurar un microbioma sano.

Las medicinas con propiedades biorreguladoras son medicamentos que ejecutan la actividad reguladora en redes autorreguladoras perturbadas para aumentar la capacidad autorreguladora del paciente y conferir robustez en estas redes. Con este fin, estas medicinas deberían idealmente tener un efecto multiobjetivo con y que no comprometan los circuitos de retroalimentación fisiológica, y no deben interferir con la cronobiología en las redes reguladoras.

Las medicinas de origen natural se ajustan idealmente para este fin, especialmente si son de bajas concentraciones.

Primero, los materiales vegetales son idealmente aptos para ejercer un efecto multiobjetivo debido a que la planta contiene miles de moléculas activas, muchas de estas desarrolladas a través de la evolución para proteger la planta y biológicamente activas, y por lo tanto, es la química de combinación de la naturaleza.

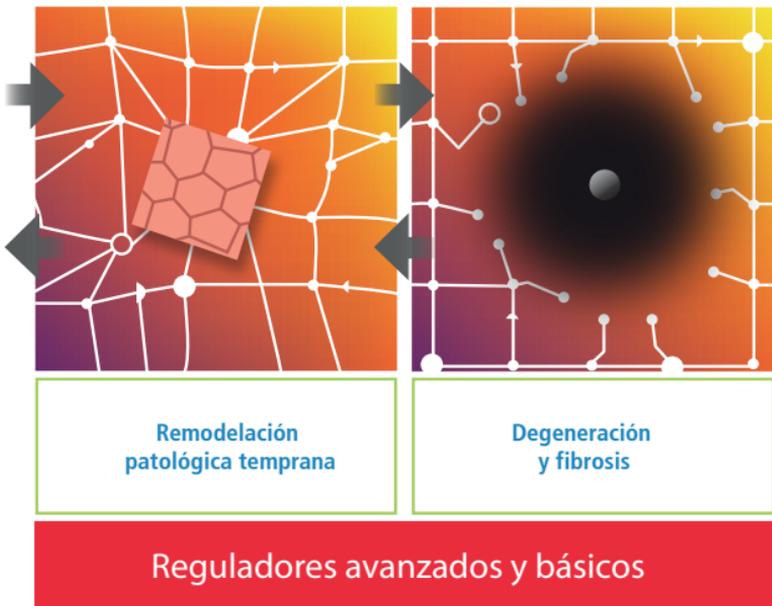
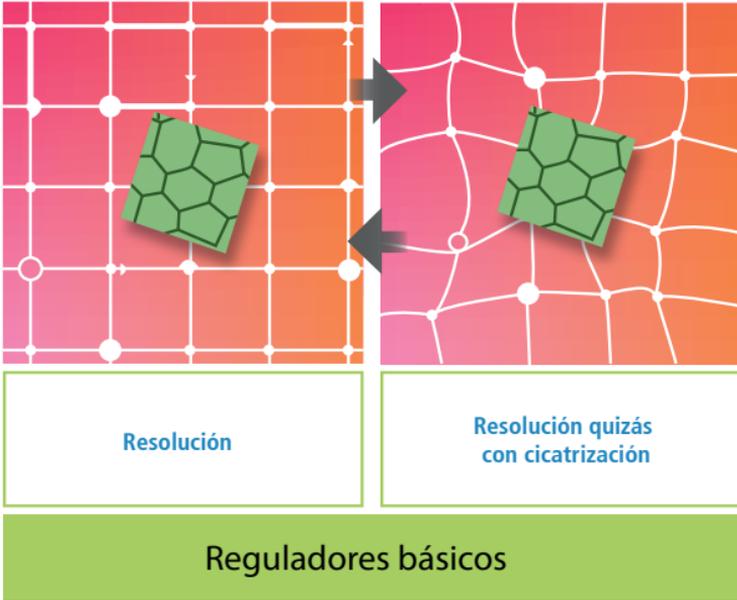
En algunos casos, los principios activos conocidos se potencian por otros componentes, mientras que en otros casos, reducen la toxicidad del principio activo. Algunos autores argumentan que los productos "naturales" son particularmente efectivos porque su naturaleza multicomponente utiliza estrategias complejas y diversificadas para combatir la progresión de la enfermedad. De hecho, parte fundamental del modelo BrSM es el conocimiento que "aproximadamente 250.000 especies de plantas vivientes contienen una diversidad mucho mayor de componentes bioactivos que cualquier biblioteca química elaborada por humanos", de tal modo que la "evolución ha seleccionado y perfeccionado diversas moléculas bioactivas por mucho más tiempo que cualquier compañía farmacéutica".⁶⁸

Además, los extractos de tejido y lisados, como los extracto de hígado porcino (datos en archivo en Heel GmbH) y cerebro⁶⁹ contienen numerosos factores de crecimiento y otros mediadores específicos del tejido para apoyar el tejido correspondiente.

La gama de medicinas de Heel con propiedades biorreguladoras se puede clasificar como reguladores básicos (que contienen plantas, minerales, y venenos) o reguladores avanzados (que también contienen extractos de órgano porcino, factores metabólicos biorreguladores, y materiales patogénicos atenuados).

En general, los reguladores básicos se utilizan cuando no hay cambio estructural en los tejidos, y los reguladores avanzados se utilizan cuando hay cambio estructural (**ver cuadro 8**).

Medicaciones con propiedades biorreguladoras en diferentes fases del continuo salud-enfermedad

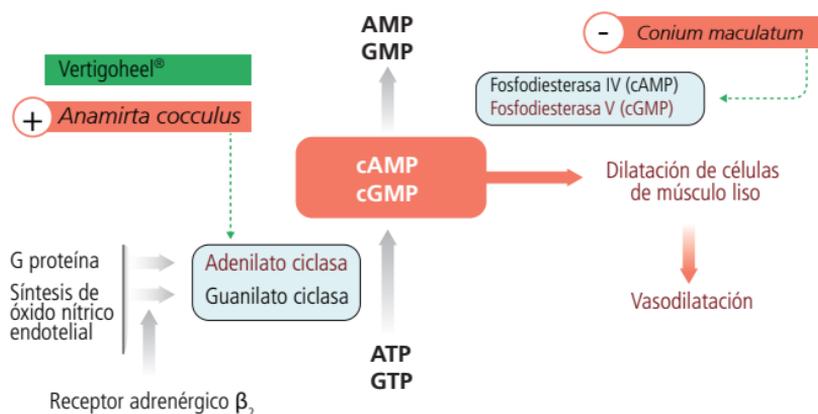


Medicaciones con propiedades biorreguladoras en diferentes fases del continuo salud-enfermedad

Las medicaciones son combinaciones de estos principios y son verdaderamente multiobjetivo. En un estudio con Vertigoheel, las acciones vasodilatadoras se logran por la acción de los diferentes principios en los diferentes objetivos (ver cuadro 9).

Cuadro 9

Mecanismo de acción de Vertigoheel®

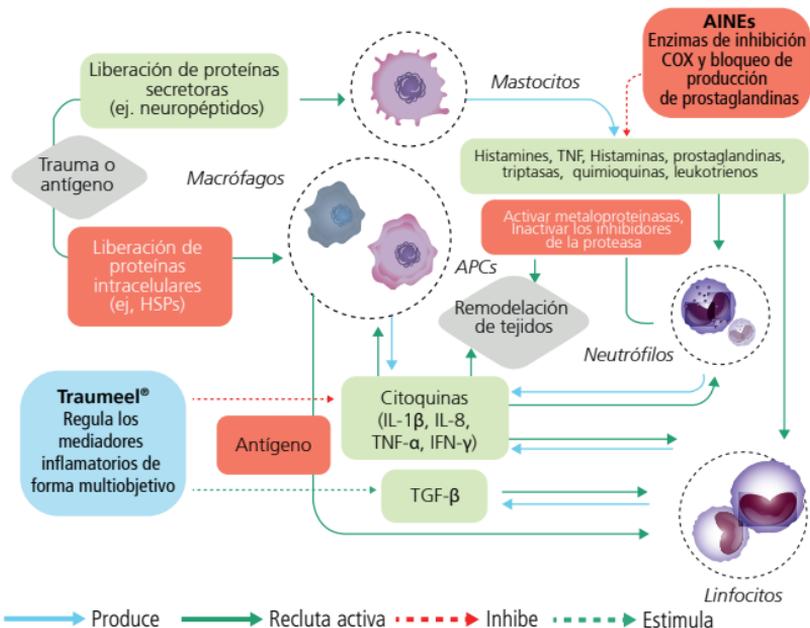


Abreviaturas: AMP, adenosina monofosfato; ATP, adenosina trifosfato; cAMP, adenosina monofosfato cíclica; cGMP, guanosina monofosfato cíclica; GMP, guanosina monofosfato; GTP, guanosina trifosfato.
a Datos de Heinle et al.

Traumeel®s también tiene diferentes objetivos en el proceso inflamatorio, como se observa en la (ver cuadro 10)

Cuadro 10

Papel del Traumeel® en la cascada de inflamación



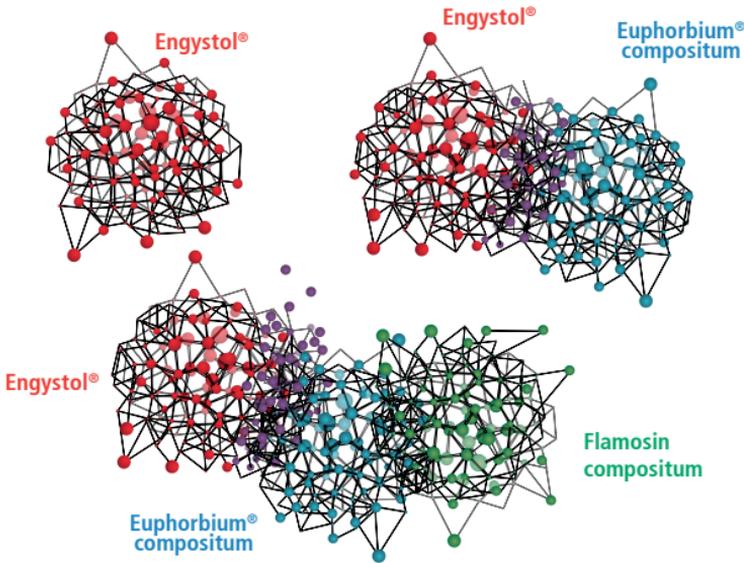
Abreviaturas: APC, célula que presenta antígeno; COX, ciclooxigenasa; HSP, proteína de choque térmico; IL, interleucina; AINE, medicamento antiinflamatorio no esteroideo; TGF, factor transformante del crecimiento; TNF, factor de necrosis tumoral.
Papel del Traumeel en la cascada de inflamación (Adaptado de Cesnulevicus)

Además, muchos de los medicamentos denominados compositum se pueden utilizar para tratar más de un módulo funcional al mismo tiempo. Por ejemplo, Hepar compositum se puede utilizar para tratar el sistema neuroendocrino (Pankreas suis), la red inmune (Thymus suis, Histaminum), y el microambiente (Sulfur, Silybum marianum), entre otros principios que regulan por ejemplo la red mitocondrial (catalizadores del ciclo de Krebs)

Los medicamentos biorreguladores se pueden utilizar como tratamientos individuales o en diversas combinaciones cuando se presenta una enfermedad crónica con muchas perturbaciones de red y fallas en cascada. Por ejemplo, Engystol se utiliza para infecciones virales agudas comunes. En casos de disregulación inmune en alergia e inflamación de la superficie mucosa que resulta en un ciclo vicioso por el empeoramiento de la alergia e infecciones frecuentes, Engystol y Euphorbium compositum se utilizan en combinación. En enfermedades con muchas redes perturbadas, muchas fallas en cascada, como la rinosinusitis crónica, se necesita un tratamiento más integral (**ver cuadro 11**).

Cuadro 11

Medicamentos biorreguladores como tratamiento individual o en combinación



Medicaciones biorreguladoras como tratamiento individual o en combinación

Enfoque general

En el enfoque terapéutico, se pueden distinguir tres pilares en los cuales se basa el tratamiento: (**ver cuadro 12**)

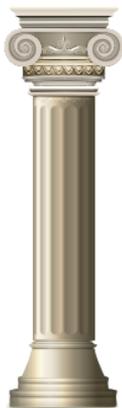
Primero, retirar en la medida de lo posible, las toxinas o xenobióticos que afectan el sistema, hacer cambios nutricionales que permitan la alcalinización de los tejidos, favorecer la detoxificación de los tejidos. Segundo, es necesario restaurar y modular el metabolismo energético inflamatorio y celular, las redes

neuroendocrinas, y la matriz extracelular para evitar las enfermedades crónicas o facilitar su regresión.

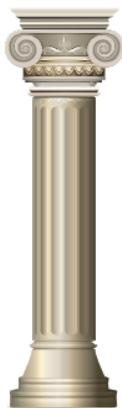
Finalmente, hay que apoyar no solo la autorregulación funcional, sino también el posible daño patofenotípico, por lo tanto, el soporte al órgano y tejido es un deber en la enfermedad subaguda y crónica.

Cuadro 12

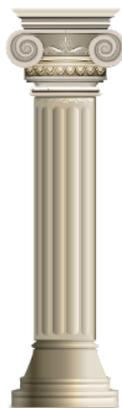
El enfoque terapéutico en tres pilares



Remueve bloques para la autorregulación,
(ej: toxicidad, deficiencias nutricionales, o disbiosis)



Redes de modulación disregulada
(ej: inmunomodulación o microbioma)



Órganos fuertes/tejidos involucrados en la regulación

El enfoque terapéutico en tres pilares

Conclusión

En la práctica médica actual, el tratamiento de muchos pacientes no conlleva a resultados satisfactorios, especialmente en las enfermedades crónicas. Esto se puede atribuir al hecho que la complejidad se ha ignorado ampliamente en la era del reduccionismo. La biología de sistemas ha revolucionado el conocimiento de los sistemas biológicos complejos, como el cuerpo humano. La enfermedad es más que un desenlace fenotípico, signos y síntomas. La enfermedad surge cuando las redes se alteran de forma persistente y ya no son capaces de autorregularse. El cambio en el conocimiento de las enfermedades y sus causas subyacentes conllevarán finalmente al cambio en la forma en que las diagnosticamos, manejamos, y tratamos (el cambio de paradigma a la medicina de sistemas). La medicina biorreguladora de sistemas se basa en el pensamiento de los principios de sistemas. Además, se plantea la hipótesis que la mejora en la capacidad autorreguladora del paciente conlleva a que los desenlaces del paciente sean mucho mejores y prolongados.