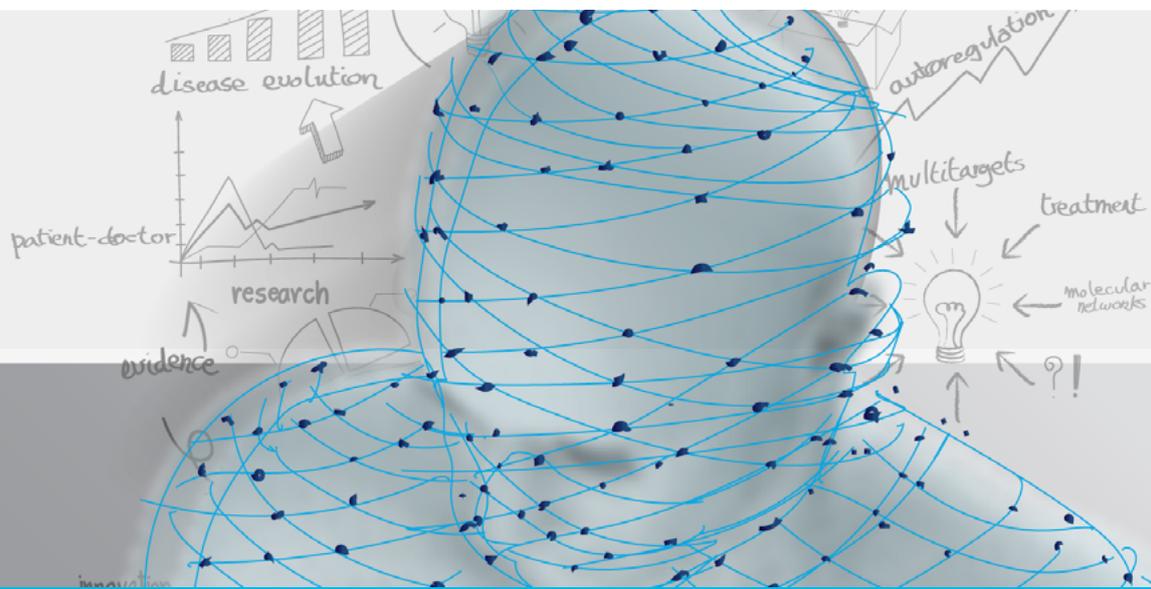


# Modelo de Medicina Biorreguladora de Sistemas



## Enfocándose en las redes biológicas para reforzar la capacidad autorreguladora

### Autores

Yvonne Burmeister, Ph.D.  
Konstantin Cesnulevicius, M.D., Ph.D.  
Alyssa W. Goldman, M.A.  
David W. Lescheid, Ph.D., N.D.  
Myron Schultz, M.Dip.H.  
Bernd Seilheimer, Ph.D.  
Alta Smit, M.B.BCh., B.Sc.(Phys), M.F. (Hom)

### Revisores colaboradores

Brian M. Berman, M.D.  
Martha Herbert, M.D., Ph.D.  
Timothy A. McCaffrey, Ph.D.  
Georges St. Laurent III (†), Ph.D.  
Maria Shkolnikova, M.D., Ph.D.

WHITE PAPER

# Bioregulatory Systems Medicine Model



Targeting biological networks  
to enhance autoregulatory capacity

Copyright © 2017 Biologische Heilmittel Heel GmbH.

Derechos Reservados.

## Resumen

La finalidad de este White Paper es presentar un nuevo modelo de Medicina Biorreguladora de Sistemas (MBrS) y transmitir el valor del enfoque biorregulador para hacer frente a muchos de los problemas más apremiantes que la complejidad de las enfermedades plantea a la medicina actual. Los autores creen que la Medicina Biorreguladora de Sistemas mejora el paradigma médico actual y podría subsanar deficiencias para mejorar los resultados para el paciente. El modelo descrito en este documento representa una visión consensuada de los elementos básicos que son fundamentales para definir la Medicina Biorreguladora de Sistemas y las relaciones singulares que existen entre esos elementos, a partir de las perspectivas individuales de un grupo de expertos científicos, médicos y responsables de esta iniciativa. Se utilizó un método de conceptualización en grupo, el mapa de conceptos, para combinar de una manera sistemática las perspectivas de esas personas y obtener el modelo resultante. Se discuten las consecuencias de las relaciones conceptuales que emergen al interior del modelo y en el contexto más amplio de un escenario clínico y de investigación. Un resultado fundamental del proceso de desarrollo del modelo es el concepto de que el enfoque biorregulador se orienta al objetivo de estimular los procesos de resolución tomando en consideración las vías de comunicación e información del organismo humano. Se concluye con un resumen de estas y otras ideas importantes derivadas del modelo y de cómo estos hallazgos pueden contribuir a afrontar los problemas que se le plantean a la medicina actual.



# Bioregulatory Systems Medicine

## Contribuciones

Un grupo de doce expertos que participan en la iniciativa MBRs han contribuido como autores y revisores a la redacción de un White paper, cuya finalidad es consolidar las ideas de la iniciativa sobre el concepto de la Medicina Biorreguladora de Sistemas.

Los autores creen que el concepto propuesto de la Medicina Biorreguladora de Sistemas mejorará el paradigma médico actual y podría subsanar deficiencias para mejorar los resultados para el paciente.

## Autores

**Yvonne Burmeister**, Ph.D., Departamento de Asuntos Médicos e Investigación, Biologische Heilmittel Heel GmbH

**Konstantin Cesnulevicius**, M.D., Ph.D., Departamento de Asuntos Médicos e Investigación, Biologische Heilmittel Heel GmbH

**Alyssa W. Goldman**, M.A., Universidad Cornell, Concept Systems, Inc.

**David W. Lescheid, Ph.D.**, N.D., Academia Internacional de Medicina Biorreguladora

**Myron Schultz**, M.Dip.H., Departamento de Asuntos Médicos e Investigación, Biologische Heilmittel Heel GmbH

**Bernd Seilheimer, Ph.D.**, Departamento de Asuntos Médicos e Investigación, Biologische Heilmittel Heel GmbH

**Alta Smit, M.B.BCh.**, B.Sc.(Phys), M.F.(Hom), Departamento de Asuntos Médicos e Investigación, Biologische Heilmittel Heel GmbH

## Revisores colaboradores

**Brian M. Berman**, M.D., Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland, The Institute for Integrative Health

**Martha Herbert**, M.D., Ph.D., Facultad de Medicina de Harvard, Hospital General de Massachusetts, Programa de Investigación TRANSCEND, Centro de Imágenes Biomédicas Harvard-MIT-MGH Martinos

**Timothy A. McCaffrey**, Ph.D., Centro Médico George Washington

(†) **Georges St. Laurent III**, Ph.D., St. Laurent Institute

**Maria Shkolnikova**, M.D., Ph.D., Instituto Clínico y de Investigación para Pediatría Veltischev en la Universidad Nacional Rusa de Investigación Médica Pirogov

## Biografías

Se incluye una breve biografía de las personas que han contribuido en orden alfabético.



### Brian M. Berman, M.D.

[Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland](#)

Professor, [Family y Community Medicine](#)

Founder y Director, [Center for Integrative Medicine](#)

[The Institute for Integrative Health](#), Fundador y Presidente

Brian Berman es un reconocido pionero en el campo de la medicina integrativa. En 1991, fundó el Centro de Medicina Integrativa en la Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland, el primer programa de este tipo en un centro de salud docente de EE.UU. Ha recibido más de 30 millones de dólares en fondos para investigación de los National Institutes of Health y es autor de numerosas publicaciones sobre acupuntura y medicina cuerpo/mente en revistas tan prestigiosas como *Annals of Internal Medicine* y *The New England Journal of Medicine*. Ha sido el primer presidente del Consorcio de Centros de Salud Docentes de Medicina Integrativa, que actualmente cuenta con más de 55 miembros.

Además, el Dr. Berman cofundó el campo de medicina complementaria, donde actualmente trabaja como coordinador, dentro de la Cochrane Collaboration, una organización internacional que evalúa las prácticas médicas mediante revisiones sistemáticas de la bibliografía sobre investigaciones. Es también fundador y presidente de The Institute for Integrative Health, una organización sin fines de lucro cuyo objetivo es catalizar nuevas ideas en la asistencia de salud y centrarse en la promoción de la salud. Es miembro del Consejo Asesor del Instituto Científico McCormick, del Grupo de Trabajo de Educación y Formación Profesional en Estrategias del Dolor, del Grupo de Trabajo sobre Medicina Alternativa y Complementaria de la Sociedad Estadounidense del Dolor y del Consejo Asesor de NIH/NCAAM. Asimismo, el Dr. Berman ejerce como médico de familia y especialista en el control del dolor.

El Dr. Berman recibió el Premio Bravewell Leadership en 2005 por sus logros al “transformar la asistencia de salud en Estados Unidos y marcar el comienzo de una nueva práctica de la medicina”.



### Yvonne Burmeister, Ph.D.

Departamento de Asuntos Médicos e Investigación, [Biologische Heilmittel Heel GmbH](#)

Yvonne Burmeister adquirió su experiencia en investigación en el Instituto Max Planck de Físico-Química de los Sólidos, la Clínica de Urología del Hospital Universitario Carl Gustav Carus de Dresden y el Instituto Robert Koch dentro del Departamento de Mecanismos de Resistencia Inmunitaria. Durante su estancia en el Instituto Robert Koch, estudió la utilidad de la molécula coestimuladora inducible para la activación de los linfocitos T y la función de los efectores. Su enorme interés en la investigación inmunológica y su aplicación clínica se ha convertido en una fascinación por novedosos conceptos terapéuticos diseñados para actuar específicamente y tratar complejos patrones de enfermedad multifactorial.

La Dra. Burmeister trabajó como profesora de ciencias en el Departamento de Química de la Technische Universität Dresden y consiguió su doctorado en Departamento de Biología de la Humboldt Universität de Berlin. En 2010 se incorporó a Biologische Heilmittel Heel GmbH en Baden-Baden, Alemania, como Gerente de Proyectos Preclínicos para dirigir diversos proyectos de investigación en los campos concretos de la inflamación, la biología linfática, las enfermedades gastrointestinales y las enfermedades hepáticas. En 2016 aceptó el cargo de Directora de Investigación de Sistemas.



### Konstantin Cesnulevicius, M.D., Ph.D.

Departamento de Asuntos Médicos e Investigación, [Biologische Heilmittel Heel GmbH](#)

Konstantin Cesnulevicius estudió medicina en la Universidad de Ciencias de la Salud de Lituania y se licenció en Medicina General en la Universidad de Vilnius en 2003. Durante sus estudios universitarios mostró un interés especial por la

biología molecular y la genética de las enfermedades. Recibió una beca Georg-Christoph-Lichtenberg del estado federal de Baja Sajonia (Alemania) y se incorporó al programa de doctorado en el Centro de Neurociencia de Sistemas de Hannover en 2004. Mientras trabajaba en su tesis doctoral, fue autor y coautor de diversas publicaciones sobre las aplicaciones de la terapia con células troncales en la enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas. Obtuvo un cargo posdoctoral en la Universidad Karolinska de Suecia, donde investigó los patrones espaciotemporales de expresión génica durante la embriogénesis en el modelo de *Caenorhabditis elegans* utilizando las técnicas de imagen en tiempo de real más vanguardistas.

El Dr. Cesnulevicius se incorporó a Biologische Heilmittel Heel GmbH en Baden-Baden en 2008 para hacer realidad su interés en acercar las innovaciones científicas a la medicina, en parte a través del trabajo de empresas farmacéuticas que buscan el pensamiento médico innovador en su misión. Desde que se unió a Heel, ha trabajado en el Departamento de Asuntos Médicos e Investigación en diferentes puestos relacionados con la comunicación científica. Desde 2016, es Asesor Médico Senior en Biología de Sistemas/Medicina de Sistemas y en Comunicación Científica, donde dirige proyectos sobre divulgación científica de la investigación en Heel.



### Alyssa W. Goldman, M.A.

[Universidad Cornell](#), Departamento de Sociología  
[Concept Systems, Inc.](#)

Alyssa Goldman es Asesora de Servicios al Cliente en Concept Systems, Inc., donde ha dirigido diversos proyectos en los campos de investigación, evaluación, planificación estratégica y evaluación de necesidades. Ha sido asesora sobre el uso del mapeo de conceptos en una variedad de contextos, como desarrollo de paradigmas médicos y clínicos, salud mental, prevención de enfermedades crónicas, promoción de la salud y justicia penal.

Antes de unirse al equipo de CSI, Goldman trabajó en la Escuela de Posgrado Johnson de Gestión de Empresas de la Universidad Cornell como becaria invitada en el Departamento de Gestión y Organización, donde colaboró con los miembros del profesorado en proyectos de investigación

y preparación de cursos. Tiene un Máster en Ciencias Sociales de la Universidad de Chicago y es Licenciada en Psicología y Gobierno por la Universidad Cornell. Actualmente está preparando su doctorado en Sociología en la Universidad Cornell.



### Martha Herbert, M.D., Ph.D.

Profesora Asociada de Neurología, [Facultad de Medicina de Harvard](#)

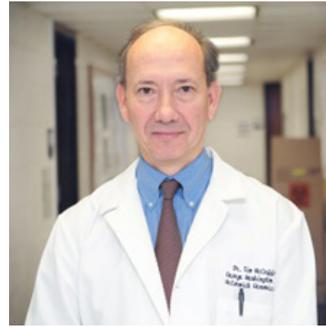
Neuróloga Pediátrica, [Hospital General de Massachusetts](#)

Directora del [Programa de Investigación TRANSCEND](#), Centro de Imágenes Biomédica Harvard-MIT-MGH Martinos

Martha Herbert es Profesora Adjunta de Neurología en la Facultad de Medicina de Harvard, Neuróloga Infantil en la Hospital General de Massachusetts en Boston y pertenece al Centro de Imágenes Biomédicas Harvard-MIT-MGH Martinos, donde es la directora del [Programa de Investigación TRANSCEND](#) (Investigación del Tratamiento y Evaluación Neurocientífica de Trastornos Neuroconductuales). Recibió el primer premio Cure Autism Now Innovator Award, y es Directora Médica del proyecto [Documenting Hope](#), cuyo objetivo es proporcionar un laboratorio de pruebas preliminares y documentación cinematográfica de la recuperación de niños con enfermedades crónicas graves habituales y sentar las bases de una biología de sistemas para la recuperación de base comunitaria.

La Dra. Herbert se licenció en medicina por la Facultad de Medicina y Cirugía de la Universidad de Columbia; previamente había obtenido un doctorado en la Universidad de California, Santa Cruz, en el estudio de la evolución y el desarrollo de los procesos de aprendizaje en biología y cultura en el programa Historia de la Conciencia. Completó su trabajo posdoctoral en filosofía e historia de la ciencia y se formó en pediatría en el Centro Médico de la Universidad Cornell y en neurología y neurología infantil en el Hospital General de Massachusetts, donde sigue trabajando en la actualidad. Su interés de investigación principal radica en el uso de imágenes cerebrales para relacionar la fisiopatología tisular y la señalización electrofisiológica, lo que ayudará a situar el autismo en el contexto de las enfermedades crónicas dentro de la vida y a demostrar los mecanismos mediante los cuales un abordaje de sistemas cuerpo-cerebro y la percepción del modo en que la vulnerabilidad ambiental afecta a la salud cerebral y

corporal abrirán el camino a la plasticidad y la recuperación. En su reciente libro, [The Autism Revolution: WholeBody Strategies for Making Life All it Can Be \(La revolución en el autismo: estrategias integrales para sacar el máximo partido a la vida\)](#), presenta investigaciones y estudios clínicos que respaldan este cambio de paradigma en el conocimiento del autismo como un grupo de problemas que pueden ser superados. Ha creado el [Body-Brain ResilienceCenter](#) y el programa Higher Synthesis Science para implementar en un contexto clínico las ciencias cerebrales de base ambiental y centradas en todo el organismo.



### Timothy A. McCaffrey, Ph.D.

Profesor de Medicina y Microbiología, Inmunología y Medicina Tropical

Director, División de Medicina Genómica, [George Washington Medical Center](#)

Timothy A. McCaffrey es el Director de la División de Medicina Genómica del George Washington University Medical Center. La división de Medicina Genómica se centra en la investigación clínica y traslacional para facilitar el diagnóstico y pronóstico guiado genómicamente, con hincapié en la creación de nuevas pruebas diagnósticas para predecir las personas que corren el riesgo de sufrir enfermedades cardíacas. Ha recibido diversas becas de investigación y ha publicado numerosos artículos sobre las aplicaciones de la medicina genómica al estudio de las enfermedades cardiovasculares, y sigue explorando temas relacionados sobre genómica y células troncales en su laboratorio. Ha impartido varios cursos en los campos de la genómica, la bioquímica médica y la biología molecular, y además ha desarrollado cursos en genómica personalizada para estudiantes de medicina y de posgrado. Es Editor Ejecutivo de Gene, Investigador Senior en el St. Laurent Institute y Miembro del Comité Científico del Centro Oncológico Katzen y el Instituto de Enfermedades Cardiovasculares de la Universidad George Washington.

El Dr. McCaffrey obtuvo su licenciatura en la Universidad St. Mary y el Máster y el Doctorado en la Universidad Purdue. Completó su formación posdoctoral en la Facultad de Medicina Weill Cornell, donde más tarde se convirtió en Profesor Adjunto en el Departamento de Medicina y fundó el Centro de Genómica.



### David W. Lescheid, Ph.D., N.D.

Departamento de Asuntos Médicos e Investigación, [Biologische Heilmittel Heel GmbH](#)

David Lescheid es actualmente el Gerente Médico de Heel en Baden-Baden, Alemania, donde utiliza modernas publicaciones científicas para respaldar los principios y la práctica de la medicina biorreguladora de sistemas. Antes de ocupar este cargo, fue Profesor de Fisiología y Microbiología durante cinco años en la Universidad Canadiense de Medicina Naturopática (CCNM). Además, pasó cuatro años de prácticas a tiempo completo en una gran clínica multidisciplinaria de salud de Ottawa, donde se especializó en el sistema inmunológico y las enfermedades infecciosas, problemas de salud masculina, obesidad y medicina deportiva. Ha sido miembro de varios comités federales e internacionales, como el Comité de Expertos Asesores (EAC) de Health Canada, el Consejo de Educación Médica Naturopática (CNME), la Asociación Canadiense de Médicos Naturópatas (CAND) y otros subcomités de relaciones con el gobierno y los medios de comunicación.

El Dr. Lescheid se licenció con honores en la Universidad Canadiense de Medicina Naturopática (CCNM) en 2002. Obtuvo su doctorado en Biología Molecular y Bioquímica de Proteínas en la Universidad de Victoria, tras completar su licenciatura en Biología. Obtuvo un Diploma en estudios sobre Salud y Bienestar de la Universidad Simon Fraser y tiene formación adicional en terapias IV, homotoxicología, homeopatía y diferentes formas de cuidados corporales. Acude con frecuencia como conferenciante invitado a seminarios profesionales y cuenta con numerosas publicaciones sobre medicina alternativa y complementaria.



### Myron Schultz, M.Dip.H.

Departamento de Asuntos Médicos e Investigación, [Biologische Heilmittel Heel GmbH](#)

Myron Schultz es Jefe de Medicina de Biologische Heilmittel Heel GmbH en Alemania. Antes de ocupar este cargo, trabajó como Jefe de Educación Médica Internacional y Jefe de Asuntos Médicos Internacionales de Heel. Con anterioridad enseñó anatomía patológica en la Universidad de Tecnología de Durban y dirigió las visitas prácticas de anatomía patológica en la Facultad de Medicina Nelson Mandela y el Hospital R.K. Khan, respectivamente, y ejerció en una consulta privada. Además, ha hecho valer su experiencia como Director Clínico de la clínica ambulatoria de quinto y sexto año en el Departamento de Homeopatía Technikon Natal.

El Dr. Schultz colaboró con el Dr. Jan Kersschot en el desarrollo de la metodología en Biopuntura, y creó e impartió el primer curso universitario de Biopuntura en la Universidad de Johannesburgo. El Dr. Schultz obtuvo un Máster en Tecnología de la Homeopatía en la Universidad de Tecnología de Durban, Sudáfrica, y ha recibido formación avanzada en Biopuntura por el Dr. Jan Kersschot en Bélgica.

Desarrollo de Sistemas. Goza de gran reconocimiento por sus importantes investigaciones en el sistema nervioso central y periférico, completadas durante su trabajo universitario y de posgrado en la Universidad de Heidelberg. Mientras trabajaba en su doctorado, publicó numerosos artículos sobre sus investigaciones en adherencia celular centradas en las células de Schwann. Descubrió un papel funcional de sus receptores NGF de baja afinidad. Recibió una beca de investigación de la Facultad de Medicina de Harvard tutelado por el profesor Huntington Potter, y siguió ampliando sus investigaciones sobre la regeneración del sistema nervioso central, en especial, en la enfermedad de Alzheimer.

Como Asociado de Investigación en la Facultad de Medicina de Harvard, el Dr. Seilheimer fue contratado como asesor en NGF por Hoffman La Roche durante la adquisición de Genentech. Más adelante fue nombrado experto principal en SNC y SNP en Basilea, Suiza, donde puso en marcha proyectos innovadores con la máxima prioridad en el SNC. Dirigió además el Departamento de Investigación del SNC en Schering AG, Berlín, Alemania, donde fue reconocido por sus logros en la creación de una red de alianzas estratégicas para investigación global con las principales universidades e instituciones. En este puesto, también propuso opciones para el desarrollo del ictus y la enfermedad de Alzheimer. Más tarde amplió su experiencia en I+D como Director de Gestión de Riesgos I+D Internacional.

Entre 2002 y 2010 el Dr. Seilheimer fue miembro activo del comité del Instituto Europeo de Neurociencias (ENI), Gotinga, donde ha contribuido decisivamente en el proceso de establecer el ENI como uno de los principales institutos de neurociencias. También ha sido miembro durante algunos años del Consejo de Asesores Científicos y Empresariales del Centro e Instituto de Investigación de la enfermedad de Alzheimer Johnnie B. Byrd Sr., Florida, EE.UU.



### Bernd Seilheimer, Ph.D.

Departamento de Asuntos Médicos e Investigación, [Biologische Heilmittel Heel GmbH](#)

Bernd Seilheimer es el Jefe de Investigación en Biologische Heilmittel Heel GmbH en Baden-Baden, Alemania desde 2009. En 2016 aceptó el cargo de Jefe de Investigación y



### Maria A. Shkolnikova, M.D., Ph.D.

Professor of Medicine,

Profesora de Medicina, Supervisora Científica del Instituto, [Instituto Clínico y de Investigación para Pediatría Veltischev en la Universidad Nacional Rusa de Investigación Médica Pirogov](#)

Maria A. Shkolnikova es profesora de Medicina y Supervisora Científica del Instituto Clínico y de Investigación para

Pediatría en la Universidad Nacional Rusa de Investigación Médica Pirogov y Directora del Centro Ruso Federal para la Arritmia Infantil. Como experta en cardiología, tiene más de treinta años de práctica profesional en labores clínicas, científicas y administrativas en pediatría y cardiología. Es una investigadora experimentada y ha escrito, como autora y coautora, más de 200 publicaciones en su campo en ruso y otras 85 en inglés. Su interés en la investigación está relacionado con los análisis de detección precoz, el diagnóstico diferencial y el tratamiento de las arritmias cardíacas potencialmente mortales, la muerte súbita cardíaca, la epidemiología de las ECV y los problemas relacionados con el funcionamiento cardíaco y su regulación por el sistema nervioso autónomo.



### **Alta Smit, M.B.Bch, B. Sc. (Phys), M.F. (Hom)**

Directora del Departamento de Asuntos Médicos e Investigación, [Biologische Heilmittel Heel GmbH](#)

Alta Smit es la Directora de Asuntos Médicos e Investigación de Biologische Heilmittel Heel GmbH en Baden-Baden, Alemania, cargo que ocupa desde 2009. También ha sido Directora de Medicina e Investigación de Heel desde 2005 y Directora de Medicina y Educación Médica desde 2007. Además, es la moderadora del Comité Científico de Heel y es miembro del Comité Científico de la Universidad Europea Viadrina en Fráncfort del Óder. Es uno de los miembros fundadores de la Sociedad Internacional de Homotoxicología y Homeopatía y es miembro del Instituto de Medicina Funcional.

La Dra. Smit es reconocida en todo el mundo como doctora en medicina integrativa y conferenciante internacional, centrada en la terapia de biorregulación de las enfermedades modernas. Tiene una gran experiencia en diversos campos de la medicina, como Reumatología e Inmunología Clínica, y ha publicado en numerosas revistas médicas artículos dedicados especialmente a las miopatías mitocondriales adquiridas, las enfermedades atópicas y los síndromes somáticos funcionales. Además de poseer títulos en fisioterapia y medicina, la Dra. Smit comenzó su formación y práctica de modalidades complementarias en 1992, realizando varios cursos en Homotoxicología, Acupuntura y Terapia Neural en Baden-Baden, Alemania. En 1997 completó su beca de investigación en Homeopatía en el Royal College of Homeopathy de Londres, Inglaterra. Entre 1994 y 2004 ejerció la medicina integrativa utilizando las modalidades antes mencionadas, así como el manejo ortomolecular, para el tratamiento de enfermedades crónicas.

La Dra. Shkolnikova colabora con el Instituto Max Planck de Investigación Demográfica en Rostock, Alemania, en el desarrollo de un proyecto de investigación que incluye la monitorización ECG de 24 horas (Holter) como una nueva fuente de biomarcadores en estudios biodemográficos. También participa activamente en el análisis de datos de otros biomarcadores y las diferencias en la salud y la mortalidad entre los sexos.

La Dra. Shkolnikova ha recibido varios premios científicos. Cabe destacar, entre otros, el premio Lenin Komsomol en Medicina en 1988, el Primer Premio de Investigación Médica de 2002 concedido por el gobierno de Moscú, el Premio de Excelencia de 2015 concedido por el Ministerio de Salud y el Certificado de Honor de 2015 del Senado de la Federación Rusa. Ostenta cargos de dirección y membresía en múltiples sociedades y asociaciones de prestigio, como las Sociedades de Arritmia europea y rusa, la Asociación Rusa de Cardiología Infantil (Presidenta de la Asociación), la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Cardiólogos Infantiles, y la Sociedad de Cardiólogos de la Federación Rusa. Durante muchos años, Maria Shkolnikova fue la Directora de Cardiología Infantil del Ministerio de Salud de la Federación Rusa, y desde el año 2000 hasta la actualidad trabaja como Cardióloga Pediátrica Experta Senior en Moscú.

La Dra. Shkolnikova obtuvo su licenciatura y doctorado en Pediatría en el Instituto de Pediatría y Cirugía de Moscú. También está titulada en Cardiología, Pediatría, Gestión de Salud y Farmacología.



su segunda tesis en Biología Molecular y Celular en la Universidad de Brown cuando, desgraciadamente, falleció en 2015.

### (†) Georges St. Laurent III, Ph. D.

Director Científico, [St. Laurent Institute](#)

Georges St. Laurent III fue Director Científico del St. Laurent Institute (SLI), un instituto de investigación académica sin fines de lucro, dedicado a la biología de sistemas y estrategias genómicas para el conocimiento de los mecanismos moleculares de las enfermedades crónicas. Mientras estuvo en el SLI, contribuyó activamente al desarrollo de colaboraciones científicas internacionales. Dirigió un grupo internacional de 15 científicos que utilizaron la secuenciación molecular única para comprender la función de los ARNnc en el procesamiento de la información fisiológica. A partir de 2009, defendió el uso de la tecnología Helicos en SLI para descubrir el potencial del transcriptoma humano en el diagnóstico de las enfermedades.

St. Laurent goza de gran prestigio en los campos de la Biología Molecular y la Neurociencia, y publicó más de 40 artículos con revisión externa desde 2006. Recientemente publicó en BMC Medicine sobre el papel del ARN no codificante en el genoma humano y las variantes asociadas a las enfermedades. Su publicación sobre los mecanismos del ARN no codificante en la enfermedad de Alzheimer fue reconocida en la lista de los «Diez mejores» artículos de Nature Medicine de 2008. Otros intereses de investigación son la biología de sistemas de la inflamación, la fitoterapia de la Amazonia y los mecanismos computacionales del ARN no codificante en el sistema nervioso de los mamíferos.

St. Laurent fue Profesor Adjunto de Bioquímica y Biología Molecular en la Universidad George Washington y profesor invitado en la Universidad S.V. de Tirupati, La India, y en la Universidad Lanzhou de Lanzhou, China. Realizó cargos ejecutivos y fue miembro de varios Consejos y Comités Científicos de prestigio, entre otros, el Comité Asesor Científico de Heel GmbH en Baden-Baden, Alemania, y el Consorcio de Genómica FANTOM 5 en el Instituto de Genómica de RIKEN de Japón. Fue miembro del Comité Ejecutivo de la Fundación Germán Duque de Colombia, América del Sur, y Copresidente de la Conferencia sobre Regulación y Estructura del Genoma (BGRS), celebrada en Rusia en 2008. Obtuvo la licenciatura en Biología Molecular en la Universidad de Yale y el doctorado en la Universidad de Antioquía en Colombia, y estaba preparado para defender

## Índice

|  |    |
|--|----|
| Resumen .....  | 3  |
| Contribuciones .....   | 4  |
| Biografías .....   | 5  |
| Índice .....   | 11 |
| Glosario .....   | 12 |
| 1. Introducción .....  | 14 |
| 2. Modelo de Medicina Biorreguladora de Sistemas .....   | 17 |
| 2.1 Materiales y métodos .....   | 17 |
| 2.2 Resultados .....   | 19 |
| 2.2.1 Comunicación biológica a través de redes multiescala .....                                     | 20 |
| 2.2.2 Autorregulación de las redes biológicas .....  | 21 |
| 2.2.3 Comunicación biológica a escala microambiental .....   | 24 |
| 2.2.4 Fisiología de la inflamación .....   | 25 |
| 2.2.5 Respuesta de la red inflamatoria a la perturbación .....                                       | 26 |
| 2.2.6 Respuesta del microambiente a la inflamación .....   | 26 |
| 2.2.7 Diagnóstico y estrategia terapéutica .....   | 27 |
| 2.2.8 Interés clínico en la desregulación .....  | 29 |
| 2.2.9 Farmacología clínica biorreguladora .....  | 30 |
| 2.2.10 Espectro continuo de salud-enfermedad .....   | 35 |
| 3. Interpretación del modelo de Medicina Biorreguladora de Sistemas .....                            | 36 |
| 3.1 Dimensiones del modelo .....   | 37 |
| 3.2 Estructuras de anclaje .....   | 39 |
| 3.3 Estructuras intermedias y puentes .....  | 40 |
| 3.4 Relevancia clínica y principios globales .....   | 42 |
| 4. Aplicación clínica en la práctica .....   | 43 |
| 5. Resumen y perspectivas futuras .....  | 45 |
| 6. Bibliografía .....  | 46 |
| 7. Apéndices .....   | 56 |
| 7.1 Apéndice A: Enunciados en cada agrupaciones .....  | 56 |
| 7.2 Apéndice B: Descripción detallada del método de elaboración del mapa de conceptos en grupo ..... | 61 |
| 8. Figuras .....   | 63 |
| 9. Notas .....   | 75 |

## Glosario

**Autorregulación:** propiedad de los circuitos de retroalimentación que otorga estabilidad a una red biológica, al limitar el rango de fluctuación de los componentes de esa red.

**Biología de Sistemas:** rama de la biología que utiliza principios de la teoría de sistemas. Los sistemas que se estudian en biología comprenden moléculas, células, tejidos, organismos y ecosistemas.

**Biomarcador:** parámetro que refleja el estado de un sistema biológico, donde la respuesta medida puede ser funcional y fisiológica, bioquímica a nivel celular o una interacción molecular. Los biomarcadores proporcionan información que pueden facilitar las decisiones relacionadas con la detección, el diagnóstico y el plan de tratamiento.

**Biorregulador:** que tiene las propiedades de una intervención terapéutica, farmacológica o no, de inducir un proceso biológico activo capaz de optimizar o restaurar la autorregulación de las redes biológicas.

**Células troncales:** células pluripotenciales que pueden dividirse y diferenciarse en diversos tipos de células especializadas o bien autorrenovarse para producir más células troncales.

**Coherencia molecular:** estabilidad de mayor orden en el comportamiento de las moléculas de un tejido, en respuesta a la red integral de todas las demás moléculas de una célula.

**Complejidad biológica:** concepto que hace referencia a la compleja interconexión de las múltiples unidades de un organismo humano basada en patrones bastante estables de conservación evolutiva.

**Equilibrio dinámico:** estado estable de una red biológica.

**Flujo de información:** concepto de bioinformática que hace referencia a la transmisión de información biológica dentro o a través de redes biológicas.

**Homeostasis:** propiedad fundamental de los sistemas biológicos por la que conservan su estabilidad al mantener las variables esenciales reguladas dentro de un intervalo aceptable.

**Información biológica:** propiedad de uno o varios componentes biológicos que influye, afecta o dirige el desarrollo y mantenimiento del organismo. Existen dos tipos principales de información biológica: información de secuencias, que codifica los mecanismos moleculares, e información de redes reguladoras, que controla el comportamiento de los mecanismos moleculares.

**Inflamación fisiológica:** respuesta inmunitaria estereotípica sometida a un control estricto, iniciada por la integración compleja del recambio tisular y el reconocimiento de señales por las células proinflamatorias, que da lugar al mantenimiento de la homeostasis tisular.

**Interacciones de baja afinidad:** interacciones entre moléculas con una fuerza intermolecular relativamente baja.

**Lineal:** idea (o modelo) que propone que los procesos biológicos se suceden en un orden secuencial simple.

**Matriz extracelular (MEC):** compleja red de materiales, como proteínas y polisacáridos, que son secretados localmente por las células y permanecen estrechamente asociados a ellas, para dar soporte estructural, de adhesión y de señalización bioquímica.

**Medicamentos con propiedades biorreguladoras:** medicamentos que llevan a cabo una actividad reguladora en redes de autorregulación perturbadas.

**Medicina de Sistemas:** aplicación de enfoques de la biología de sistemas a los conceptos, la investigación y la práctica médica, mediante la retroalimentación iterativa y recíproca entre modelos computacionales y matemáticos basados en datos, traslación de modelos e investigaciones clínicas.

**Microambiente:** entorno local con el que interaccionan las células procesando diversas señales químicas y físicas y aportando sus propios efectos a este ambiente.

**Módulos funcionales:** grupos de moléculas enlazadas directa o indirectamente (nodos) que trabajan juntas para realizar una función bien diferenciada.

**No-lineal:** idea (o modelo) que propone que los procesos biológicos están determinados por complejas interacciones relacionales.

**Perturbación de una red:** alteración inducida por mecanismos internos o externos que causa cambios estructurales o funcionales en la red que afectan a la estabilidad de un determinado sistema (célula, tejido u organismo).

**Progresión de la enfermedad:** empeoramiento de una enfermedad a lo largo del tiempo como resultado de una falla progresiva del proceso de autorregulación.

**Recambio celular:** proceso mediante el cual las células más antiguas son eliminadas mediante apoptosis y sustituidas por el producto de la división de las células progenitoras.

**Reciprocidad dinámica:** interacción bidireccional activa entre las células y el microambiente que las rodea.

**Red biológica:** patrón de conectividad a modo de red entre moléculas, células, tejidos u órganos que describe el comportamiento de un determinado sistema (un conjunto específico de moléculas caracterizadas por su estructura o función, una célula, un tejido, un conjunto específico de tejidos u órganos, o un organismo) en su totalidad. Los nodos de este tipo de red representan unidades biológicas, y en los bordes manifiestan características (fuerte o débil, cercana o lejana) de las relaciones entre las unidades biológicas.

**Red de autorregulación:** la red biológica de circuitos de retroalimentación que regulan la homeostasis y forman la base de la capacidad autorreguladora del organismo.

**Red de enfermedades (enfermesoma):** concepto según el cual muchas enfermedades están interconectadas por acontecimientos fisiopatológicos comunes, de modo que puede considerarse que las correlaciones entre los fenotipos están basadas en redes metabólicas compartidas, redes de genes, redes de proteínas o redes compartidas de datos clínicos.

**Reduccionista:** en biología, enfoque según el cual los sistemas biológicos pueden explicarse únicamente de acuerdo con las propiedades físicas y químicas de sus componentes individuales.

**Resolución de la inflamación:** proceso biológico activo que requiere la activación de programas endógenos que permitan al tejido del huésped mantener la homeostasis.

**Robustez:** propiedad de los sistemas biológicos que se observa ubicuamente y que mantiene fuertemente la normalidad de su desempeño frente a perturbaciones internas y externas.

**Teoría de Sistemas:** teoría de investigación científica propuesta por L. von Bertalanffy que defiende los principios para el estudio de sistemas complejos de elementos interrelacionadas como un todo.

## 1. Introducción

La medicina se encuentra en una encrucijada. Según la Organización Mundial de la Salud, las personas disfrutaban de una mejor salud, mayor riqueza y una vida más larga hoy que hace 30 años (OMS 2015). A pesar de los rápidos avances en el conocimiento y la comprensión de la salud, la naturaleza de los problemas médicos está también cambiando. Se han conseguido mejoras importantes, especialmente en las regiones más ricas del mundo, en cuanto a la prevención y el tratamiento de enfermedades infecciosas, si bien la carga de enfermedades crónicas y no transmisibles ha aumentado (OMS 2015). En Estados Unidos, de aquí a 2023 está previsto que las tasas de enfermedades crónicas aumenten en más del 40% y que los costos médicos relacionados con esas enfermedades aumenten en un 200% (Bodenheimer y cols. 2009). La prevención seguirá siendo importante, pero las futuras investigaciones para el desarrollo de nuevos medicamentos y la mejora de los medicamentos ya existentes constituirán una prioridad para la salud pública mundial (Kaplan y cols. 2013). El reconocimiento de que los factores de tensión externos, como los contaminantes químicos, la dieta y el cambio climático, pueden tener efectos duraderos en el desarrollo, el metabolismo y la salud del ser humano al contribuir a la aparición de enfermedades por medio de mecanismos epigenéticos subyacentes, ha ganado mayor aceptación en la comunidad científica (Feil y Fraga 2012, Weinhold 2012). Además, ahora se reconoce que las complicaciones iatrogénicas, causadas principalmente por la exposición a medicamentos, constituyen un riesgo importante para los pacientes (Lazarou y cols. 1998) y generan unos costos anuales de hasta 324 millones de dólares solo en Estados Unidos (Levinson 2010).

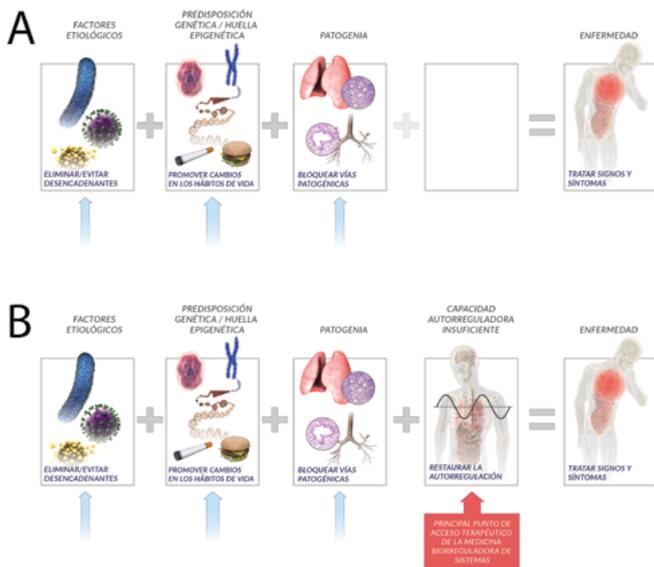
La creciente presencia de factores de estrés sociales, psicológicos y ambientales en la sociedad actual realiza también una contribución importante a la creciente aparición de estados patológicos y enfermedades. Las medidas globales del estrés que se han desarrollado recientemente indican que los efectos de factores de estrés crónico en la salud humana son importantes y afectan profundamente al bienestar tanto físico como mental (Thoits 2010). Las investigaciones realizadas indican que la exposición repetida a factores de estrés agudos y crónicos puede desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica con posibles consecuencias de mala adaptación, como depresión o la exacerbación de enfermedades inflamatorias (Fleshner 2013).

Ante el número cada vez mayor de personas que presentan síntomas más complejos, ha quedado claro que se necesita un nuevo enfoque que vaya más allá del paradigma de la medicina actual, que tiene sus raíces en la ciencia biomédica clásica. Por su parte, el conocimiento científico de la enfermedad está avanzando hacia una visión integral de la enfermedad como una compleja interacción de factores genéticos y cambios en el ADN, y factores externos como edad,

dieta, sexo, estrés y toxinas ambientales (Schadt 2009). Este mayor conocimiento requiere un enfoque más amplio de la medicina que pueda aportar soluciones para enfrentarnos tanto a la complejidad de las enfermedades como a los efectos no deseados e imprevistos de los tratamientos médicos, sin perder los beneficios derivados de los recientes avances médicos. En la segunda mitad del siglo XX, los avances en biología molecular, ingeniería y epidemiología catalizaron una ola de progreso en la medicina que permitió la erradicación de muchas enfermedades infecciosas agudas y favoreció el desarrollo de técnicas excepcionales en los campos de la cirugía y la asistencia de emergencia. La posibilidad de caracterizar las variaciones genéticas en todo el genoma y los avances en la biología molecular han permitido conocer mejor la célula y descubrir las causas genéticas de algunas enfermedades. Los avances modernos en las tecnologías moleculares de alto rendimiento han generado volúmenes inmensos de datos que correlacionan predisposiciones genéticas, episodios epigenéticos e interacciones complejas de regulación molecular con estados de salud-enfermedad en poblaciones humanas muy estratificadas. Es importante señalar que aunque todos estos avances han conseguido mejoras críticas en la medicina, han reducido la atención que se presta al organismo humano como un todo (Schadt 2009).

El modelo actual de desarrollo farmacológico, impulsado por los avances de la biología molecular, se orienta al desarrollo de moléculas sintéticas y biológicas monofocales para el diseño de tratamientos, pero no tiene en cuenta la complejidad ni la interconexión de los mecanismos moleculares en los sistemas biológicos en los que tienen lugar los procesos patológicos. Por ejemplo, muchas enfermedades degenerativas que plantean un reto a los médicos se caracterizan por la presencia de inflamación y desregulación inmunitaria, dos componentes complejos de la enfermedad que pueden precisar soluciones más integrales que las que se ofrecen hoy en día. Los pacientes y el público en general critican con frecuencia a la medicina actual por centrarse en el alivio de los síntomas, en lugar de ofrecer tratamientos dirigidos contra las causas subyacentes de la enfermedad. Un enfoque más global y basado en sistemas reconocería las causas subyacentes y la complejidad de estos trastornos y trataría de dirigir el tratamiento contra ellas.

Una solución más adecuada y eficaz para la complejidad de las enfermedades exige un enfoque terapéutico que optimice la capacidad autorreguladora del paciente para que pueda restaurar la salud ante una perturbación. Este enfoque va más allá del concepto de enfermedad como una relación lineal simple entre un cierto factor de estrés, su expresión y su eliminación al considerar el factor de estrés en el contexto de la predisposición genética y epigenética y la capacidad autorreguladora del paciente ([Figura 1](#)).



**Figura 1. Nuevas consideraciones de los factores que afectan a la enfermedad.** El paradigma de la medicina actual (A) considera típicamente los factores etiológicos, la predisposición genética y las vías moleculares implicadas en la patogenia como los principales agentes causantes de enfermedades. La Medicina Biorreguladora de Sistemas (B) considera también que un factor clave que influye en la aparición y manifestación de una enfermedad es el compromiso o la disminución de la capacidad autorreguladora del paciente para restaurar la homeostasis. La restauración de la capacidad autorreguladora del paciente es, por consiguiente, uno de los principales objetivos terapéuticos en la Medicina Biorreguladora de Sistemas, junto con la eliminación de los desencadenantes, cambios en los hábitos de vida e inhibición de las vías patogénicas, en su caso.

La autorregulación es una característica inherente de las redes reguladoras y es un concepto mucho más amplio que la homeostasis. La autorregulación abarca los sistemas homeostáticos desde el nivel molecular (p. ej., homeostasis de ciertas proteínas) hasta el nivel de todo el organismo (p. ej., homeostasis de la temperatura o la presión arterial). Se postula que estos sistemas están interconectados por medio de redes de interacciones a todos los niveles, creando el sistema global de autorregulación del cuerpo humano. Algunos autores se refieren a este sistema como “la red de comunicación entre órganos” (Droujinine y Perrimon 2013, pág. 1) Recientemente se ha sugerido que la estabilidad es una propiedad de esta red de interconexiones a todos los niveles, desde genes hasta órganos, y que esta estabilidad representa el equilibrio entre la autonomía y la conectividad del que depende la salud (Buchman 2002). Mientras que los enfoques previos de la enfermedad se han derivado en gran parte de las simplificaciones que inevitablemente se producen cuando se analizan y contrastan teorías complejas, las tecnologías de secuenciación de última generación que

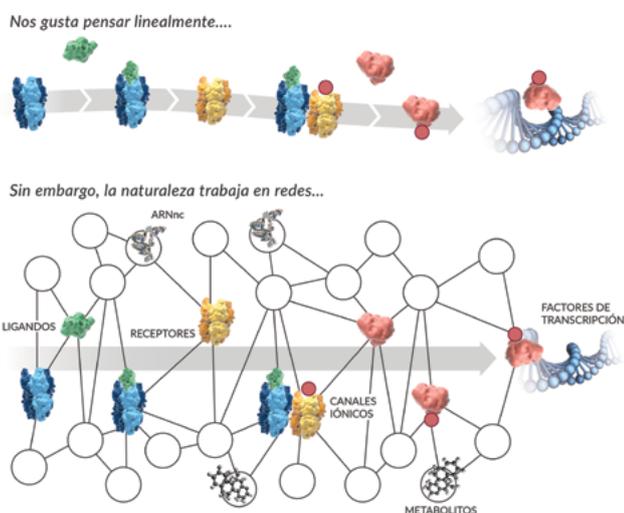
existen hoy en día nos permiten adoptar un enfoque más integrador. Como resultado de estos avances tecnológicos, podemos prestar ahora atención a la capacidad biológica inherente del cuerpo humano para mantener un estado de salud mediante la regulación del flujo de información entre redes no lineales, multiescala y multinivel de moléculas, células, tejidos y órganos. La propia red de autorregulación ofrece, por tanto, un nuevo punto de acceso terapéutico que va más allá de la eliminación de agentes causantes de las enfermedades y la modificación de las patogenias resultantes. Este progreso en el conocimiento de las interconexiones fundamentales de los sistemas biológicos ha revelado la necesidad de reconceptualizar el modelo actual de asistencia de salud para pasar de un concepto lineal y monofocal de la fisiología y la fisiopatología a un modelo no lineal basado en sistemas (Figure 2).

El campo de la ciencia médica más alineado con esta perspectiva se conoce en términos generales como “Medicina de Sistemas”. La Medicina de Sistemas adopta una visión holística de la salud y la enfermedad y trata de prestar una asistencia integral, multimodal y holística basada en los enfoques de la Biología de Sistemas (Bousquets y cols. 2011). Un volumen creciente de datos científicos obtenidos en el campo de la Biología de Sistemas apoya la visión de que la interconexión global de redes biológicas presentes en distintos tejidos constituyen la base de la fisiología de los sistemas en todo el cuerpo humano (Bordbar y cols. 2011). En este sentido, los aspectos de la fisiología humana no se pueden entender ni tratar debidamente de forma disociada y sin tener en cuenta el ambiente externo. Este enfoque se empieza a conocer como Medicina Biorreguladora de Sistemas, pero hasta ahora nunca se ha organizado ni definido formalmente. Implica un concepto más individualizado de la salud y el tratamiento y permite a los médicos utilizar datos y conceptos de sistemas más detallados para adaptar mejor el tratamiento en función de la expresión particular del estado del paciente, sus antecedentes y la progresión de la enfermedad. Con esta posibilidad de ajustar mejor el tratamiento de forma individualizada, se espera optimizar los resultados para el paciente. En lo que respecta al desarrollo de medicamentos, implica que sería preferible un enfoque terapéutico multifocal que utilizase la complejidad biológica de los procesos patológicos y los propios mecanismos autorreguladores del organismo para favorecer la curación (Agoston y cols. 2005).

Los elementos fundamentales que constituyen las bases científicas y clínicas de la Medicina Biorreguladora de Sistemas han surgido de distintas disciplinas. Los descubrimientos de la Biología de Sistemas, la Genómica, la Cibernética y otras ciencias han generado información importante y relevante; sin embargo, estos elementos no se han combinado todavía de una manera intencionada y coherente que pueda beneficiar por igual al médico y al paciente. Se necesita un modelo válido para integrar estos conocimientos de una forma que permita atender las necesidades médicas y de salud de la sociedad actual, además de establecer un lenguaje común

entre la Medicina Biorreguladora de Sistemas y la medicina actual. Este modelo debe basarse en la investigación, debe ser comprendido, respaldado y contrastado por expertos en el campo y debe integrar hallazgos científicos y clínicos relevantes. El desarrollo de un modelo de MBrS demanda una metodología capaz de cumplir todos estos requisitos, además de reflejar de una manera plena y cohesiva la complejidad inherente en este nuevo paradigma de la medicina. Además, el modelo debe comunicar las relaciones entre sus componentes científicos y clínicos de una manera estandarizada que facilite la divulgación, traducción y utilización del enfoque de la Medicina Biorreguladora de Sistemas.

En este White Paper explicamos el proceso que se ha utilizado para agregar las opiniones de los diversos expertos con la finalidad de formalizar un modelo de MBrS, comentar los resultados de este proceso y presentar el modelo de MBrS resultante. El enfoque metodológico utilizado en esta iniciativa, el mapa de conceptos en grupo, integra sistemáticamente las perspectivas de un amplio grupo de expertos sobre las ideas que deben incluirse en un modelo de MBrS y sobre las relaciones que existen entre esas ideas. Los resultados incluyen una representación visual del consenso del grupo de expertos sobre cómo debería conceptualizarse la MBrS. Se describen con detalle la información y las consecuencias derivadas de este modelo nuevo, que se basa en la intersección de los procesos de resolución y la información biológica como los ejes cardinales del paradigma. La MBrS hace especial hincapié en el uso de un enfoque multifocal para lograr la resolución del flujo de información distorsionado en todo el organismo. El modelo de MBrS anticipa cambios y, a su vez, requiere una perspectiva dinámica de los hechos que tienen lugar a nivel micro y macro en las redes y cómo puede lograrse la resolución por medios internos y externos. El documento concluye insistiendo en que, colectivamente, los componentes que integran el modelo de MBrS constituyen un enfoque holístico de la salud humana que podría tender puentes entre los retos de la medicina actual y unos resultados óptimos para el paciente.<sup>1</sup>



**Figura 2. El modelo lineal frente al modelo no lineal de la causalidad.** En los campos de la biología molecular y la medicina se ha considerado tradicionalmente que la influencia y la causalidad entre entidades relevantes tienen lugar de una manera lineal. Este marco lineal, a menudo conocido como perspectiva reduccionista, soporta un enfoque monofocal orientado a una molécula única, en el que un determinado componente biológico (p. ej., receptor, gen, etc.) es considerado individualmente y en forma aislada cuando se trata la enfermedad. Más recientemente, los modernos avances tecnológicos han permitido un concepto más integrador de la interconectividad fundamental de los sistemas biológicos, lo que ha llevado a una reconceptualización de la fisiología y la fisiopatología con un modelo no lineal basado en sistemas. Esta visión integrativa reconoce las interdependencias espaciales y temporales entre distintos procesos moleculares y fisiológicos y considera que un enfoque médico más eficaz utiliza redes biológicas para el tratamiento de las enfermedades. La Medicina Biorreguladora de Sistemas adopta esta perspectiva de redes.

## 2. Modelo de Medicina Biorreguladora de Sistemas

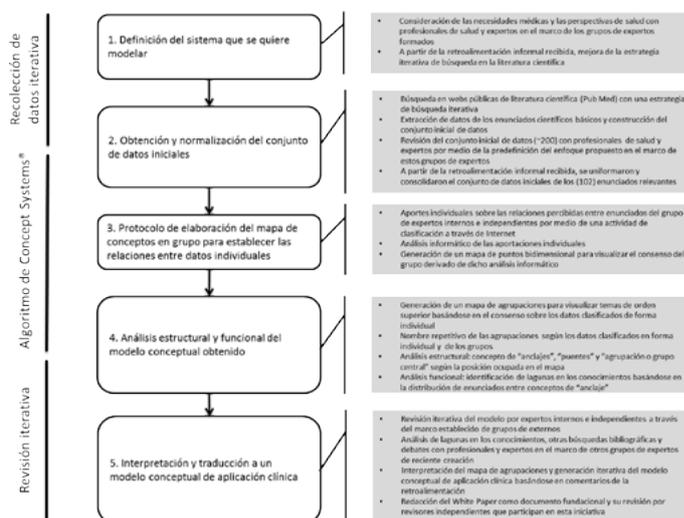
### 2.1 Materiales y métodos

El concepto de Medicina Biorreguladora de Sistemas fue desarrollado por un equipo internacional de expertos científicos y médicos procedentes de diversos ámbitos. Participaron expertos científicos en los campos de la Inmunología, la Neurociencia, la Genómica, la Biología Molecular, la Biología de Sistemas y la Medicina de Sistemas. Entre estos expertos había médicos especializados en distintos campos de la medicina, como medicina familiar y comunitaria, enfermedades crónicas, envejecimiento, cardiología, pediatría y neurología. La Iniciativa MBrS se puso en marcha en 2008 con una reunión de expertos invitados en colaboración con expertos en medicina biorreguladora de Heel.

Los responsables de la iniciativa eligieron el mapa de conceptos en grupo como la metodología óptima para el desarrollo de un modelo de MBrS amplio e integrador. El mapa de conceptos es un enfoque que combina distintos métodos para el desarrollo de modelos y que integra procesos cualitativos en grupo con análisis estadísticos multivariantes para permitir que un grupo de personas expongan sus ideas sobre cualquier tema de interés y representen esas ideas mediante una serie de mapas relacionados (Kane y Trochim 2007, Baldwin y cols. 2004, Kagan y cols. 2009). Aunque el término “mapa de conceptos” se utiliza a menudo para hacer referencia a un método general de visualización de lo que piensa una persona o un grupo sobre un tema dado, la metodología del mapa de conceptos en grupo utilizada para el desarrollo del modelo de MBrS se diferencia en cuatro aspectos principales. Primero, se trata de un proceso en grupo y, como tal, es especialmente idóneo para permitir que un grupo diverso de médicos y científicos lleguen a un consenso sobre un determinado tema. Segundo, utiliza un enfoque de facilitación altamente estructurado, con una secuencia específica de pasos que ayudan al grupo a expresar sus ideas y a entenderlas más claramente. Tercero, las herramientas analíticas básicas del mapa de conceptos consisten en distintos métodos estadísticos multivariantes que analizan la contribución de todos los participantes individuales para obtener un resultado colectivo de grupo. Cuarto, este método basado en un mapa de conceptos emplea programas informáticos especializados que han sido diseñados específicamente para analizar los datos obtenidos con este tipo de procesos facilitados y producir las representaciones visuales apropiadas (Kane y Trochim 2009).

Este método utilizado para el desarrollo del modelo de MBrS se eligió por su capacidad para reconocer, reflejar y asimilar conceptualizaciones individuales y producir una serie de representaciones visuales relativamente simples

para mostrar las complejas relaciones entre los elementos científicos y clínicos que surgen de la secuencia de etapas participativas básicas. El contenido del modelo se desarrolló por medio de una revisión exhaustiva y rigurosa de las investigaciones científicas y clínicas ya realizadas con el fin de determinar los elementos de mayor relevancia para la definición de la Medicina Biorreguladora de Sistemas. De especial importancia en el proceso de desarrollo del modelo fue el hincapié que se hizo en la obtención de conocimientos previos de vanguardia para crear las bases científicas y médicas del modelo. En este sentido, el contenido del modelo en sí mismo no constituye un paradigma médico innovador; ahora bien, las relaciones que afloran entre estos conocimientos ya existentes como resultado del proceso de elaboración del mapa de conceptos ofrecen una imagen nueva, amplia e integrativa de la Medicina Biorreguladora de Sistemas. En el diagrama de flujo (Figure 3) se describe el protocolo de desarrollo con más detalle.



**Figura 3. Diagrama de flujo del protocolo de desarrollo del modelo.** El protocolo de desarrollo constó de cinco pasos consecutivos básicos. Las propiedades fundamentales del protocolo fueron procesos iterativos en los que participaron profesionales de la salud y expertos científicos independientes mediante la organización de mesas redondas de grupos de expertos para obtener retroalimentación en casi todos los pasos y emplear el algoritmo de Concept Systems® para informatizar y visualizar el consenso de un grupo más extenso de participantes. El modelo conceptual de aplicación clínica resultante sirve como base para el desarrollo de un programa de investigación y una validación experimental adicional.

Los responsables de la iniciativa, entre ellos expertos científicos y médicos internacionales, obtuvieron un conjunto inicial de aproximadamente 200 enunciados procedentes de la literatura científica actual<sup>a</sup> y del conocimiento empírico y los examinaron aplicando el siguiente enfoque propuesto para guiar la selección de contenidos: “Una idea o elemento

específico que es fundamental para definir y explicar un modelo de Medicina Biorreguladora de Sistemas (MBrS) es...”El conjunto inicial de contenidos se sometió a varios procesos iterativos de revisión y confirmación. En conjunto, este grupo de personas poseía unos conocimientos especializados de una profundidad y extensión considerables, lo que les permitió actuar como generadores de ideas en el proceso de desarrollo del modelo. El proceso de generación de ideas se diseñó para alcanzar un consenso en torno a la claridad, la especificidad, el nivel de pruebas científicas disponibles, la relación con la Medicina Biorreguladora de Sistemas y la transferibilidad de los contenidos a distintos contextos médicos y científicos. El proceso de mejora y confirmación de los enunciados incluyó un debate con expertos y médicos en dos sesiones de varios días de duración con grupos de expertos.

Después de las reuniones con los grupos de expertos, los responsables de la iniciativa resumieron los resultados de estos encuentros y pidieron a los participantes su contribución en varios procesos iterativos de retroalimentación virtual con grupos de debate por Internet antes de confirmar una lista final de 102 elementos que constituirían el contenido del modelo ([Appendix A](#)). Estos enunciados proporcionaron

también el material de partida necesario para dar el siguiente paso en el proceso, que consistió en una actividad de conceptualización estructurada o clasificación. En el [Appendix B](#) se ofrece una descripción más detallada de la actividad de clasificación y la metodología de elaboración de mapas de conceptos. Los participantes en esta actividad de clasificación organizaron individualmente la lista final de ideas basándose en su propia interpretación de la relación entre las ideas.

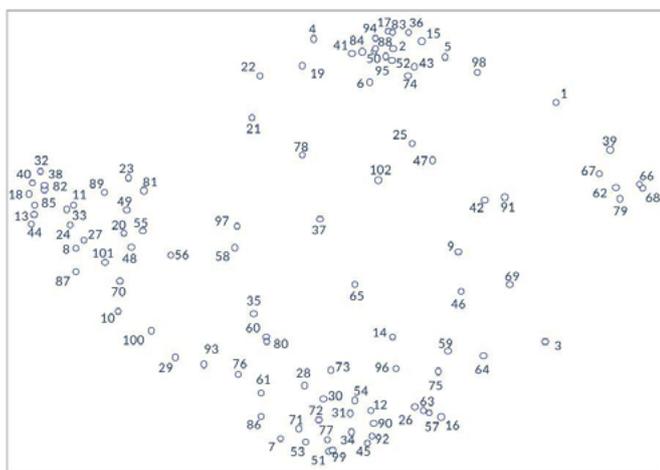
En esta actividad relacionada con los datos participaron las mismas personas que contribuyeron al proceso de generación de ideas y expertos invitados que no habían participado en las reuniones de grupos de expertos. Estos últimos fueron invitados a participar en función de la diversidad colectiva de su trayectoria y experiencia profesional. La inclusión intencionada de perspectivas heterogéneas ayudó a asegurar que una gran diversidad de profesionales de la salud se identificará con las ideas consensuadas que surgieran del proceso de elaboración del mapa de conceptos. El conjunto y el análisis de estas ideas constituyeron el fundamento conceptual del modelo de MBrS.

---

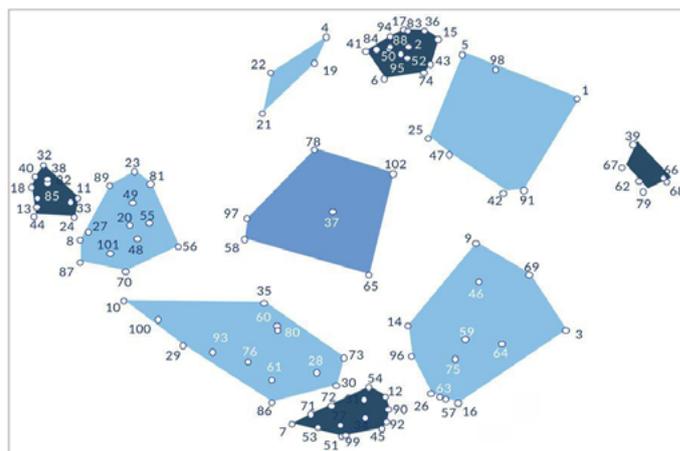
<sup>a</sup> Estas referencias científicas se citan en todas las secciones posteriores. El texto en **negrita** hace referencia a enunciados que se han incluidos en el modelo y se acompaña de la referencia correspondiente.

## 2.2 Resultados

El análisis de los datos clasificados como parte del proceso de elaboración del mapa de conceptos generó un mapa de puntos (Figure 4) en el que aparecen representados los 102 puntos seleccionados por medio del proceso de generación de ideas en un espacio bidimensional. El análisis de agrupaciones reveló cómo estos enunciados, representados por puntos, se agrupan en diez temas de orden superior por medio de los cuales se considera que los elementos básicos están relacionados entre sí (Figure 5). Seguidamente, los responsables de la iniciativa realizaron una revisión extensa de los enunciados en cada uno de las agrupaciones para permitir la consideración y posterior articulación de los diez temas resultantes del modelo (Figure 6).



**Figura 4. Nuevo modelo conceptual de la Medicina Biorreguladora de Sistemas: el mapa de puntos.** En esta figura, cada punto se corresponde con uno de los 102 enunciados obtenidos mediante una extensa revisión de la literatura médica y el consenso de los expertos y se consideró que representan un componente fundamental del modelo conceptual de la Medicina Biorreguladora de Sistemas. Se asignó arbitrariamente un número a cada uno de esos 102 enunciados únicamente para fines de referencia. En el mapa de puntos aparecen cada uno de estos 102 enunciados en un espacio bidimensional basándose en el conjunto de los datos clasificados por los expertos que participaron en la iniciativa y la posterior representación de esos datos en una escala multidimensional. En general, los participantes consideraron que los enunciados que aparecían más próximos unos de otros en el mapa de puntos eran conceptualmente más similares y los enunciados que aparecían más separados eran conceptualmente más diferentes. En el Apéndice A puede consultarse una lista completa de los enunciados representados con sus números correspondientes.



**Figura 5. Nuevo modelo conceptual de la Medicina Biorreguladora de Sistemas: el mapa de grupos o agrupaciones.** El mapa de agrupaciones representa los 102 enunciados agrupados en temas de orden superior basándose en su distribución en el mapa de puntos (Figura 4). Después de analizar el modo de encajar el contenido del mapa en una estructura de múltiples agrupaciones, se acordó que una solución basada en diez grupos era la representación más razonable para una interpretación significativa y heurística de las relaciones entre los enunciados individuales dentro de un conjunto más pequeño de conceptos temáticos. Posteriormente se asignó un nombre a cada agrupación (Figura 6).



**Figura 6. Modelo conceptual emergente de la Medicina Biorreguladora de Sistemas:** Las nombre asignados a cada grupo reflejan el orden superior compartido, o temas que describen los enunciados específicos dentro de cada agrupación y transmiten el significado del grupo en el contexto del paradigma de la medicina de sistemas biorreguladora. Las nombre de grupos fueron elaboradas y finalizadas por los autores y revisores que contribuyeron a defender la iniciativa del desarrollo de modelos. Los for grupos han sido codificados por colores basados en el análisis: los grupos de anclas son marcados azul oscuro, for grupos intermedio azul claro, y azul medio el grupo central. Referirse al texto para una explicación más detallada del análisis del grupo estructural.

En las secciones siguientes se describen el significado y el alcance de cada agrupación en función de los enunciados contenidos en cada uno de ellos, con especial atención al significado de las ideas individuales asignadas a cada grupo en el contexto del nuevo modelo de MBrS. Para empezar, los grupos de **Comunicación biológica a través de redes multiescala, Autorregulación de redes biológicas y Comunicación biológica a escala ambiental** contienen diferentes conceptos generales que emergen en todo el modelo. La revisión de los conceptos asociados a los procesos de inflamación va seguida de una descripción de las agrupaciones que pertenecen al contexto clínico, en concreto **Enfoque clínico en la desregulación, Diagnóstico y estrategia terapéutica y Farmacología clínica biorreguladora**. Esta sección concluye con una exposición sobre **Espectro continuo de salud-enfermedad del paciente** como un concepto central del modelo de MBrS y el enfoque biorregulador en un sentido más amplio. La explicación de los grupos del modelo sienta las bases para la posterior interpretación de las relaciones entre agrupaciones y el significado de estas relaciones que constituyen la base conceptual del enfoque de la Medicina Biorreguladora de Sistemas.

### 2.2.1 Comunicación biológica a través de redes multiescala

La complejidad intrínseca de los sistemas biológicos dinámicos ofrece una visión crítica de la conducta y las propiedades de regulación de la información de sistemas y redes que cuestiona la perspectiva reduccionista habitual. Por ejemplo, mientras que el término homeostasis se emplea para hacer referencia a un estado o condición de equilibrio del sistema, otros términos como equilibrio dinámico ilustran mejor que el estado-espacio está en cierto modo limitado en las personas sanas, pero no es estático (Knox 2010). De hecho, **las redes biológicas son intrínsecamente dinámicas; su capacidad de adaptación a señales internas y externas en continuo cambio viene determinada y dictada por su robustez** (Kitano 2004, Kitano y cols. 2004, Kitano 2007b, Kitano 2007a). El concepto de robustez de una red abarca la noción de que las redes absorben las señales de sus entornos y ponen en marcha simultáneamente numerosas acciones de respuesta reguladora para mantener un estado de equilibrio dinámico. Un sistema robusto es capaz de mantener sus características de rendimiento o producción ante un conjunto relativamente amplio de perturbaciones, señales o estados de fase (Kitano 2004, Kitano y cols. 2004, Kitano 2007b, Kitano 2007a).

La Medicina Biorreguladora de Sistemas ofrece una nueva interpretación del estado de salud-enfermedad de los tejidos mediante la integración de los conceptos de redes biológicas, equilibrio dinámico y robustez. **La teoría de la información y la termodinámica son fundamentales para entender los principios de un sistema biológico** (p. ej., un tejido).

Recientemente, se ha propuesto la teoría de la “materia oscura” genómica, según la cual las maquinarias moleculares reguladas por ARN no codificante ocupan un lugar central en la organización de la capacidad de respuesta dinámica de una célula a los estímulos de su microambiente (Kapranov y St. Laurent 2012). Estas maquinarias construyen un “andamio inteligente” en el núcleo, la estructura molecular de orden superior que rodea al ADN y que regula las concentraciones de proteínas nucleares con una enorme exactitud (St. Laurent y cols., 2009). Este “andamio inteligente” es altamente dinámico y capaz de dirigir proteínas hacia microlocalizaciones específicas en su interior (St. Laurent y cols. 2012). Fundamentalmente, este flujo de moléculas no es caótico, sino coherente en su respuesta a cualquier estímulo que la célula se encuentre en su microambiente inmediato. En teoría, esta **coherencia molecular podría cuantificarse como la relación entre sistemas codificables (teoría de la información) y grados térmicos de libertad (termodinámica)** para obtener una medida de la salud de la célula y, en última instancia, de todo el organismo. Algunos autores sugieren que, utilizando principios similares, se puede identificar un estado de equilibrio común a los carcinomas humanos. La desviación predominante de este equilibrio se ha identificado como el patrón de enfermedad específico del cáncer, una firma compuesta por ARNm y ARNmi específicos que permite diferenciar entre las muestras de pacientes enfermos y controles normales (Zadran y cols. 2013).

Es importante observar que existen **dos tipos principales de información biológica: información sobre las secuencias que codifican maquinarias moleculares e información sobre las redes reguladoras que controlan la conducta de esas maquinarias moleculares**. La información sobre las secuencias está codificada y se basa en un código de nucleótidos de 4 dígitos en el ADN y determina las características estructurales y funcionales de las proteínas y las moléculas de ARN que constituyen las maquinarias moleculares. La información sobre las redes reguladoras se presenta en forma de interacciones predecibles, interconectadas y específicas entre diferentes proteínas, otras moléculas y elementos reguladores del ADN que describen cómo se comportan las maquinarias moleculares en un determinado estado celular. En este sentido, la información sobre las redes reguladoras conecta diferentes niveles de estructuras biológicas, de moléculas a células, de células a tejidos y de tejidos a órganos y sistemas. Mientras que las técnicas moleculares reduccionistas han logrado descodificar la información sobre las secuencias, la información sobre la regulación y la función de los ARN no codificantes como portadores de esta información no se ha conocido hasta recientemente (Wapinski y Chang 2011). Las investigaciones indican ahora que **las interacciones de baja afinidad (especialmente las interacciones entre ARN y proteínas) proporcionan una matriz computacional para procesar la información y dirigir la acción a las redes moleculares** (Gutiérrez y cols. 2010, St. Laurent y cols. 2009). Por ejemplo, se ha observado que los ARN no codificantes median las vías de respuesta al estrés en la enfermedad de

Alzheimer (St. Laurent y cols. 2009), son secretados por células inmunitarias, células troncales, adipocitos y células de la sangre (Chen y cols. 2012), y se pueden detectar en el suero y en otros líquidos corporales, lo que sugiere su posible uso como biomarcadores clínicos (Etheridge y cols. 2011).

En este sentido, las enfermedades aparecen cuando el estrés acumulado sobrepasa las capacidades autorreguladoras que soportan la robustez de los tejidos; esto es, cuando daña los recursos biológicos de los tejidos y causan en ellos una disfunción, lo que a su vez distorsiona el flujo de información. Puesto que los tejidos y los órganos están conectados entre sí como parte de redes con interdependencias funcionales, las distorsiones del flujo de información se propagan por la red de tejidos interconectados desde el epicentro del trastorno, causando gradualmente la progresión de la enfermedad. La salud de los tejidos falla cuando se pierde el orden molecular; esto es, cuando se pierde la calidad del contenido de su información (St. Laurent y cols. 2009). Por ejemplo, una perturbación persistente en un tejido que tiene su origen en la red inflamatoria y causa inflamación crónica puede distorsionar las redes de reparación del ADN y regeneración de los tejidos y causar un remodelado patológico de los tejidos (Nathan 2002). Como resultado, se puede producir una distorsión en las redes que regulan las células troncales y dar lugar, con el tiempo, a una degeneración o desdiferenciación celular. Este y otros ejemplos ponen de relieve la necesidad de considerar la regulación de la información a nivel de sistemas y redes para poder aplicar un enfoque integral frente a las enfermedades.

## 2.2.2 Autorregulación de las redes biológicas

La Medicina Biorreguladora de Sistemas adopta una imagen holística del cuerpo humano inspirada en la Biología de Sistemas, como una red reguladora de moléculas, células y tejidos que consta de múltiples escalas y múltiples niveles (Hunter y cols. 2002, An 2008, PacificBiosciences 2011). Por el contrario, el modelo de regulación homeostática propuesto por Claude Bernard en 1854 (Gross 1998) ha tenido gran difusión en la ciencia reduccionista para definir la estabilidad biológica. La investigación dirigida a identificar mecanismos de restauración y mantenimiento de parámetros cuantificables de la regulación homeostática mediante procesos lineales sigue siendo hoy en día un importante foco de atención de los científicos.

La Biología de Sistemas ha ampliado el concepto de autorregulación homeostática con un modelo alternativo llamado homeodinámica que propone la existencia de procesos no lineales para dar estabilidad a un sistema. En este contexto, un sistema se describe como una red anidada. Desde el punto de vista biológico, esta red se corresponde con las asociaciones de células para formar tejidos, de

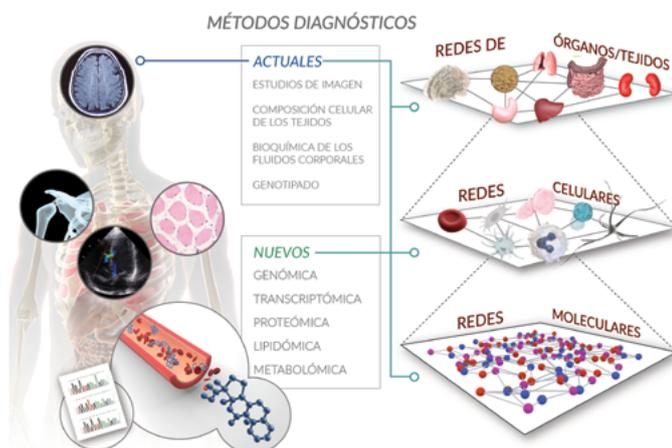
tejidos para formar órganos y de órganos para formar el organismo intacto (Buchman 2002). La red anidada utiliza recursos computacionales proporcionados por interacciones coherentes de macromoléculas en el tejido para lograr la autorregulación cuando se introducen perturbaciones en el sistema. Desde una perspectiva clínica, este modelo ampliado de la homeodinámica soporta el postulado de que **los bloqueos de la autorregulación son factores etiológicos que mantienen perturbaciones persistentes en las redes e impiden que estas se autorregulen para lograr la resolución.** Estos factores son, entre otros, aberraciones genéticas, cambios epigenéticos, infecciones crónicas, deficiencias nutricionales, intoxicaciones crónicas, estrés psicológico persistente, disfunción de la barrera epitelial y desregulación hormonal.

A nivel bioquímico, existen al menos tres tipos de redes moleculares (metabolitos, proteínas y genes) que están interconectadas para crear una red bioquímica global (Brazhnik y cols. 2002); los circuitos de retroalimentación negativa entre estas redes proporcionan la base para la autorregulación de la red molecular global de todo el organismo (Becskei y Serrano 2000, Kietbasa y Vingron 2008). Esta red global de autorregulación puede verse también como un sistema funcional de alto nivel integrado por numerosas redes con una función específica. Más recientemente, se ha propuesto la existencia de una red de comunicación entre órganos (Droujinine y Perrimon 2013). Se ha sugerido que la red del cerebro, el intestino, los músculos, el sistema inmunológico, el sistema renal, el tejido adiposo y el tejido gonadal es responsable de la integración sistémicamente de algunos procesos celulares del organismo y regula la homeostasis y el estrés localizado en el cuerpo humano. Estos procesos pueden ser el envejecimiento, el recambio proteínico, la absorción de nutrientes, el metabolismo, la división celular, el movimiento de las células, la detoxificación, la biogénesis de los organelos la secreción de señales locales y sistémicas (Droujinine y Perrimon 2013).

Uno de los postulados fundamentales de la Medicina Biorreguladora de Sistemas es que la red de la inflamación regula la biología y la regeneración de las células troncales a distintos niveles. Los datos disponibles indican que algunas citoquinas inflamatorias dirigen la migración de las células troncales neuronales cuando se produce una lesión cerebral, lo que sugiere la posibilidad de que este tipo de estrategia para la regeneración de los tejidos sea compartida por otros sistemas de células troncales (Imitola y cols. 2004). Además, la autorenovación de las células troncales puede estar también regulada por redes de inflamación (Kiger y cols. 2001, Singh y cols. 2010). La regulación de las células troncales proporciona nuevas bases para la red global de autorregulación, puesto que la función de las células troncales está modulada por los ritmos circadianos, el metabolismo, la dieta, el ejercicio, la reproducción, el envejecimiento, la infección y la enfermedad. Es probable que estos cambios fisiológicos pueden tener efectos sistémicos en las células troncales de diferentes tejidos

(Nakada y cols. 2011).

Algunos autores han sugerido también que las interacciones tisulares que tienen lugar a través del tejido conectivo establecen redes de regulación a nivel de órgano (Langevin 2006). De hecho, la función de los fibroblastos y las células fibroblastoides como comunicadores celulares en circuitos orgánicos como el eje hipotalámico-hipofisiario-suprarrenal (HHS) (Slominski y cols. 2007, Pérez-García y cols. 2011), el eje cerebro-intestino (Burnstock 2009), o la red neuro-inmuno-endocrina (Galoyan 2012, Julio-Pieper y cols. 2011) está claramente documentada. En este sentido, la Medicina Biorreguladora de Sistemas respalda la idea de que una **red multiescala de todos los componentes moleculares y sus interacciones dentro y entre tejidos puede servir como un modelo de autorregulación global del organismo humano** (Figure 7).



**Figura 7. Redes de autorregulación multiescala.** La Medicina Biorreguladora de Sistemas adopta una perspectiva de la Biología de Sistemas para explicar las interacciones dentro y entre distintos niveles de organización biológica. La complejidad de un enfoque orientado a los sistemas cuestiona el pensamiento reduccionista tan extendido y allana el camino para una medicina que trabaje con y no en contra de la interconectividad inherente de la organización biológica. A partir de las redes existentes entre moléculas, células, órganos y todo el organismo, el modelo de MBrS reconoce que la salud humana y las enfermedades vienen determinadas por el flujo de información reguladora que se propaga a través de esa red global de autorregulación. Los métodos actuales de diagnóstico son limitados en la medida en que capturan únicamente una imagen instantánea estática de una parte de esta información. En el futuro, nuevos métodos diagnósticos confirmarán y ofrecerán mayor resolución de las imágenes instantáneas actuales de información clínica, y ampliarán su alcance para incorporar biomarcadores (indirectos) de la capacidad autorreguladora en un modelo espaciotemporal específico para el paciente.

Como se veía antes, **en los tejidos sanos existe un alto nivel de coherencia molecular y la pérdida del orden molecular corrompe el flujo de información “sano” en el tejido. La corrupción sostenida del flujo de información “sano” (p. ej., bloqueos de la autorregulación) produce una falla en la capacidad de las redes reguladoras para restaurar el orden molecular.** Al progresar la enfermedad, cabe esperar **un aumento de los grados térmicos de libertad y una disminución de la coherencia molecular de los tejidos afectados.**

La modularidad ayuda a contener las perturbaciones y los daños localmente para reforzar la autorregulación y minimizar los efectos de la enfermedad en el sistema (Kitano 2004). Los módulos son unidades autónomas de componentes individuales que se agrupan conforme a un conjunto determinado de normas (p. ej., una función común) y que son relativamente independientes en su autorregulación. La modularidad permite a las redes optimizar su dinámica y adaptarse más eficazmente a las perturbaciones. En el caso de que falle un módulo, otros módulos podrán adaptar sus funciones en consecuencia para que toda la red pueda reorganizarse sin pérdida de funcionalidad global. Se han identificado varios miles de módulos funcionales en las redes reguladoras de genes y proteínas (Suthram y cols. 2010, Hwang y cols. 2009). Estos módulos funcionales representan procesos fisiológicos específicos del organismo, como transducción de señales sinápticas, activación celular, secreción de insulina, remodelado de tejidos, angiogénesis, desarrollo de ciertas glándulas y cicatrización de heridas. **Las señales del microambiente pueden actuar también directamente en muchos módulos funcionales de las redes moleculares.**

Otra característica fundamental de las redes de autorregulación es la robustez. **La robustez puede definirse como la capacidad de mantener la homeodinámica de los sistemas vivos ante las perturbaciones y la incertidumbre** (Kitano 2007b). Mientras que la homeostasis es una propiedad que mantiene el estado de un sistema, la robustez mantiene las funciones de un sistema. En términos más generales, un sistema es robusto mientras mantenga su funcionalidad, incluso si pasa a un nuevo estado de equilibrio o si la inestabilidad ayuda al sistema a afrontar las perturbaciones (Kitano 2007b). Esta diferenciación ayuda a definir mejor los conceptos de adaptación y compensación que son importantes para la incorporación de la autorregulación a la práctica clínica. Aunque estos conceptos se utilizan a menudo de manera indistinta, definimos la adaptación como la capacidad de mantener la funcionalidad de la red biológica dentro del intervalo de los parámetros fisiológicos (o dentro del estado homeostático) y la compensación como la capacidad de mantener la funcionalidad de la red biológica fuera del intervalo de los parámetros fisiológicos.

El síndrome metabólico proporciona una ilustración clásica de estos dos conceptos. En los estadios iniciales del síndrome metabólico, cuando una mala alimentación o la falta de ejercicio aumentan de manera crónica el exceso de combustible, una red reguladora robusta podrá activar determinados mecanismos de adaptación que mantendrán los niveles de glucosa dentro de un intervalo fisiológico. En estadios más avanzados es posible que aumente la carga corporal de la desregulación y que se produzca un aumento de los niveles de colesterol y posiblemente de la presión arterial, produciendo al final una descompensación generalizada. Como ha resumido acertadamente el Dr. Hiroaki Kitano:

*“Consideramos que en los síndromes metabólicos se alteran las dinámicas inherentes de nuestro cuerpo para garantizar la robustez frente a un aporte inestable de alimentos e infecciones patógenas, y se produce una inflamación crónica que con el tiempo deriva en una enfermedad cardiovascular. Esto es un ejemplo de cómo se altera el equilibrio entre la robustez frente a las perturbaciones frecuentes (aporte inestable de alimentos e infecciones) y la fragilidad ante perturbaciones poco habituales (como una alimentación con un alto contenido energético o una forma de vida con escaso consumo de energía) para dar lugar a enfermedades crónicas”. (Kitano y cols. 2004, p.S6)*

Un componente fundamental de la Medicina Biorreguladora de Sistemas es el concepto de que las redes robustas con capaces de autorregularse (Jangi y cols. 2014), **lo que puede explicar cómo se adaptan los estados funcionales en respuesta a las perturbaciones. Así, las perturbaciones persistentes de las redes biológicas, incluidas las respuestas endógenas a agresiones exógenas específicas, pueden manifestarse como una enfermedad** (Schadt 2009, del Sol y cols. 2010). En este contexto, una enfermedad representa la perturbación o la avería de un módulo funcional específico causada por variaciones en uno o más de los componentes del módulo, lo que a su vez produce anomalías reconocibles en el desarrollo o en la fisiología del cuerpo humano (Loscalzo y cols. 2007). En términos más simples, el organismo humano se ve enfrentado continuamente a perturbaciones genéticas, epigenéticas y ambientales que “distorsionan” las redes biológicas y pueden causar progresión de la enfermedad. En este contexto, la progresión de la enfermedad está causada por bloqueos en la autorregulación de redes biológicas relevantes que causan perturbaciones persistentes y pueden propagarse ampliamente por toda la red global de autorregulación. Esta expansión puede derivar en un “recableado” de la red y su reestructuración a nuevos estados de adaptación y compensación, que gradualmente progresan y pasan por distintos estadios de la enfermedad. Cuando consideramos la progresión de la enfermedad y la autorregulación en el contexto de la coherencia molecular (mencionada en la sección anterior), podemos considerar la pérdida de coherencia como la pérdida de la capacidad de procesamiento de la información de una red biológica,

lo que a su vez conduce a la pérdida de la capacidad de autorregulación.

**Muchas enfermedades están interconectadas por eventos fisiopatológicos comunes.** Considerando la hipótesis de que los trastornos humanos deben verse como perturbaciones de redes celulares estrechamente interconectadas, los investigadores predicen que “las enfermedades no deben ser independientes unas de otras, sino que deben estar estrechamente interconectadas entre sí” (Vidal y cols. 2011, pág.993). A la luz de esta hipótesis, los investigadores construyeron la red de enfermedades (Goh y cols. 2007) basada en redes compartidas de metabolitos (Lee y cols. 2008), de genes (Goh y cols. 2007), de proteínas (Suthram y cols. 2010), y, lo más importante, redes compartidas de datos clínicos (Christakis y cols. 2009). Después de analizar las redes compartidas de proteínas en 54 enfermedades, como endometriosis, malaria, depresión, enfermedad de Alzheimer y distintos tipos de cáncer, Suthram y cols. (2010) identificaron una serie de 59 módulos de redes que estaban desregulados en al menos la mitad de las enfermedades y sugirieron que esta red representa una “firma común del estado de enfermedad”.

Podemos postular que **esta “firma” representaría un denominador común compartido por muchas de las enfermedades que vemos en la práctica clínica.** Porejemplo, se sugiere que una red de interacciones neuroinmunitarias controla la inflamación en diferentes enfermedades a través de los sistemas nervioso, endocrino e inmunitario (Otmishi y cols. 2008). Si basamos el tratamiento en intervenciones multifocales múltiples (por ejemplo, medicamentos con propiedades biorreguladoras), podremos aliviar algunas de las enfermedades concomitantes que suelen estar presentes en un paciente crónico. Además, la mayor parte de las enfermedades comparten otra serie de módulos funcionales comunes. Es posible que una imagen completa de módulos funcionales especificados permitiría al médico identificar e interpretar cambios en las redes de genes o proteínas obtenidos de las muestras tisulares de pacientes (p. ej., sangre completa) para fines de diagnóstico. En este sentido, módulos funcionales como son los análisis genómicos o proteómicos podrían servir como biomarcadores (Baker 2005) para definir el estado de autorregulación de un paciente, aunque se necesitan investigaciones complementarias para extraer conclusiones más definitivas.

La existencia de una “firma común del estado de enfermedad” y de módulos funcionales comunes anima también a la comunidad científica a diseñar medicamentos dirigidos a redes biológicas en lugar de a moléculas aisladas. En este sentido, el futuro de la farmacología de redes (Erler y Linding 2010, Li y cols. 2011) se basa en la idea de que **podría utilizarse un enfoque de red para identificar amenazas patológicas comunes entre enfermedades aparentemente no relacionadas, para mejorar el conocimiento de la patogenia y, por tanto, para ayudar a descubrir los puntos de acceso terapéutico más influyentes.**

### 2.2.3 Comunicación biológica a escala microambiental

Fundamental para la Medicina Biorreguladora de Sistemas es la apreciación de la función que realiza el microambiente como un soporte crítico de las células sanas (Buttle 2007) y como transmisor de información biológica en los tejidos (Xu y cols., 2009). Un microambiente sano consta de un medio local con el que interaccionan las células mediante el procesamiento de distintas señales químicas y físicas y la contribución de sus propios efectos a ese medio. Además de las células específicas de cada tejido, las células inmunitarias y las neuronas están implicadas en el mantenimiento de la homeostasis de los tejidos. El recambio celular es un medio fundamental para la homeostasis de los tejidos adultos en muchos órganos humanos. Los defectos en el recambio celular están detrás de muchas de las enfermedades que aparecen a la edad adulta, como cáncer y trastornos degenerativos, y pueden contribuir también al envejecimiento (Pellettieri y Sánchez Alvarado 2007). La Medicina Biorreguladora de Sistemas considera tanto a la célula como a su matriz extracelular (MEC) (en lugar de solo la célula) como la unidad funcional colectiva en los organismos superiores.

La MEC es, en sí misma, una entidad informativa que constituye una extensión de la red molecular intracelular y que integra las señales estructurales y funcionales que permiten la diferenciación de las células en cuanto a su forma y estructura. La comunicación entre la MEC y el núcleo de la célula es dinámica y recíproca (Bissell y cols. 2003), de forma que esa reciprocidad dinámica explica el flujo de información en el microambiente. El microambiente local en un organismo maduro regula y controla estrictamente los destinos celulares que mantienen el orden molecular y un recambio celular sano dentro del tejido (Huang e Ingber 2006) **a través de la MEC, el citoesqueleto intracelular y la matriz nuclear, que están directamente interconectados por medio de una cadena de moléculas de uso común.** La comunicación bidireccional dinámica entre la MEC y la membrana celular influye en la expresión génica al conectar las interacciones MEC-receptor MEC con el citoesqueleto, la matriz nuclear y la cromatina en ambos sentidos (Nelson y Bissell 2006).

En el contexto de la Medicina Biorreguladora de Sistemas, la Comunicación biológica a escala microambiental considera las redes biológicas del microambiente tisular como el “terreno del cuerpo” (Genuis 2012), **donde se acoplan y procesan señales de distintos orígenes (bioquímicas, físicas y neuronales)** y que pueden, a su vez, influir en la robustez de las redes. Por ejemplo, **una degradación excesiva de los componentes de la MEC asociada a una concentración alterada de especies reactivas de oxígeno (ERO) puede producir la modificación de distintas redes moleculares en los tejidos y la consiguiente patología** (Kar y cols. 2010, Kashihara y cols. 2010, Vacek y cols. 2012). **Se ha demostrado también que las señales enviadas por la MEC ayudan a la**

**formación de sinapsis en el sistema inmunológico** (Springer y Dustin 2012), el control del reflejo inflamatorio en la sinapsis neuroinmunitaria (Dustin 2012), la resolución de la inflamación (Widgerow 2012), y el mantenimiento de la inflamación fisiológica (Sansone 2011).

Además de las moléculas de señalización, el flujo de información entre tejidos y células está también regulado por proteínas de las uniones comunicantes (gap junction, GJ), que suelen estar reguladas por ARN no codificante (Rau y cols. 2011, Ye y cols. 2011). Una investigación reciente ha revelado la participación de las proteínas GJ en la regulación de los nichos de células troncales (Peiris y Oviedo 2013) y en la protección de las células de los tejidos contra agresiones tóxicas (Klee y cols. 2011). Esta línea de investigación apunta a las uniones comunicantes como un foco de atención importante para nuevas investigaciones científicas y clínicas, puesto que la comunicación a través de estas uniones representa un fenómeno fisiológico que modula la conducta celular tanto a nivel local como sistémico (Peiris y Oviedo 2013).

En el contexto clínico, el papel cardinal del microambiente como un centro de intercambio de información celular sitúa a la MEC como un punto de intervención. La investigación sugiere la existencia de asociaciones patológicas entre el microambiente y enfermedades como el cáncer (Iozzo y Sanderson 2011), problemas de cicatrización de heridas (Schultz y cols. 2011), enfermedades con remodelado de las vías respiratorias (Burgess 2009) y cardiopatías hipertensivas (Berk y cols. 2007). Además, **la MEC está implicada en la progresión de casi cualquier enfermedad crónica, sobre todo en enfermedades fibróticas (p. ej. la mayor parte de los tumores sólidos, artritis, osteoporosis, EPOC y enfisema)**, lo que sugiere que las moléculas asociadas al metabolismo de la MEC pueden servir como biomarcadores de la progresión de la enfermedad (Zannad y Pitt 2009).

En el futuro, otras investigaciones clínicas podrían considerar también si la bioacumulación de toxinas tiene un efecto negativo en la salud celular, **puesto que las toxinas ambientales y los productos de desecho metabólicos se pueden acumular en la MEC y causar enfermedades.** Investigaciones recientes en distintas disciplinas médicas demuestran que la deficiencia y la toxicidad son factores etiológicos frecuentes que determinan hoy en día el estado de salud-enfermedad (Genious 2012). La bioacumulación de plaguicidas en el tejido adiposo, por ejemplo, aumenta la carga total de tóxicos y puede causar toxicidad neurológica, inmunitaria y endocrina (Crinnion 2000). Otras investigaciones revelan que la activación inmunitaria ocurre no solo en respuesta a la infección, sino también en respuesta al estrés físico, químico y genotóxico de los tejidos (Papatriantafyllou 2011). Esta línea de investigación sugiere claramente una relación entre la bioacumulación de toxinas ambientales y perturbaciones en las redes de respuesta inmunitaria e inflamación.

En resumen, el papel fundamental de la MEC en la función de las células y los tejidos justifica el microambiente como un foco de atención fundamental para los avances terapéuticos en la Medicina Biorreguladora de Sistemas. Esta implicación del microambiente en casi todos los procesos patológicos, debido en gran parte a sus vías de señalización y a las redes moleculares reguladoras entre tejidos, sugiere que la regulación de la información del microambiente es un proceso muy influyente tanto a nivel local como sistémico.

## 2.2.4 Fisiología de la inflamación

Desde que Cornelius Celsus definió los cuatro signos básicos de la inflamación en el siglo I, la revelación y la investigación de sus fundamentos fisiológicos han recibido una gran atención por parte de la comunidad médica y científica. Hoy en día, la inflamación suele asociarse a muchos trastornos prevalentes y se considera que la inflamación no controlada es un factor clave en muchas enfermedades crónicas y atribuidas a la edad en las sociedades occidentales (Freund y cols. 2010).

A pesar de esta asociación, no todas las respuestas inflamatorias son necesariamente perjudiciales; por el contrario, la inflamación realiza una función fisiológica esencial en la respuesta al estrés, a los estados tisulares disfuncionales y al daño (Medzhitov 2008). **La inflamación que está causada por células apoptóticas estresadas o por cambios metabólicos proporciona una extensión de la capacidad autorreguladora del organismo y ayuda a mantener o restaurar un estado funcional sano en los tejidos** (Medzhitov 2010, Serhan y Savill 2005). La comunidad científica ha acuñado, de hecho, el término “inflamación estéril” para referirse a la inflamación inducida por señales endógenas enviadas en caso de estrés, disfunción o muerte de células y tejidos (Chen y Nuñez 2010).

Las respuestas inflamatorias realizan también una función crítica para mantener o restablecer la salud de las células y los tejidos. En presencia de unas condiciones ambientales desfavorables, se induce un nivel bajo específico de inflamación llamado “parainflamación” para restaurar la robustez de los tejidos y detener la progresión a estados patológicos más avanzados (Medzhitov 2008). Los estados tisulares están también vigilados permanentemente por los macrófagos residentes en los tejidos que expresan mediadores inflamatorios para reclutar un mayor número de células inflamatorias en caso necesario (Medzhitov 2010), como ocurre cuando hay que eliminar tejido necrótico o apoptótico. Cuando se produce un infarto de miocardio o un derrame cerebral, por ejemplo, la destrucción de tejido puede ser paradójicamente el resultado del flujo de sangre que se restablece en respuesta al reconocimiento de patrones asociados a daño y de una respuesta inflamatoria a las células necróticas (Eltzschig y Eckle 2011).

**La regulación de las respuestas inflamatorias está dirigida por una serie de moléculas.** Los mecanismos proinflamatorios y las vías antiinflamatorias y pro-resolución se activan simultáneamente para limitar la gravedad y la duración de la respuesta inflamatoria, y para **permitir la resolución, el resultado ideal de una inflamación aguda** (Freund y cols. 2010, Nathan y Ding 2010, Serhan y cols. 2007, Perretti y Dalli 2009, Serhan y cols. 2004, Valledor y cols. 2010). La resolución de la inflamación es un proceso activo desencadenado en los tejidos, en el que mediadores endógenos antiinflamatorios y pro-resolución contrarrestan activamente la aparición de inflamación para favorecer la resolución (Serhan 2010, Ariel y cols. 2006, Perretti y Dalli 2009). Algunos lípidos que se sabe que son mediadores pro-resolución especializados son las resolvinas, las lipoxinas, las protectinas y las maresinas, cuya expresión crea puntos de control de la regulación específicos que dirigen el proceso inflamatorio (Serhan 2010, Serhan y cols. 2002, Serhan y Savill 2005, Fredman y Serhan 2011, Recchiuti y cols. 2011, Serhan y cols. 2009, Serhan y cols. 2004).

En este sentido, **el estado inflamatorio de un tejido viene determinado por el equilibrio de factores proinflamatorios y antiinflamatorios, incluidas las señales externas.** La patología aparece cuando se produce un desequilibrio de los mediadores inflamatorios en el que no puede tener lugar la resolución de la inflamación. Por ejemplo, cuando persisten los mediadores proinflamatorios sin suficientes moléculas pro-resolución, la inflamación se hace crónica y es mantenida por circuitos de retroalimentación positiva (Freund y cols. 2010, Nathan y Ding 2010, Perretti y Dalli 2009, Serhan y cols. 2007). De esta forma, un desequilibrio local puede producir inflamación sistémica. **Se supone que las vías inflamatorias locales del organismo se ven también reflejadas en una inflamación sistémica, que es uno de los mecanismos patológicos subyacentes de muchas enfermedades.**

El papel cardinal de la fisiología de la inflamación en respuesta a los factores de estrés y la restauración de la autorregulación revela que el proceso inflamatorio en sí mismo no es peligroso, sino una respuesta inadecuada a una inflamación excesiva o insuficiente que da lugar a una patología (Valledor y cols. 2010). La inflamación crónica que no se resuelve es el común denominador de muchas enfermedades crónicas, como la EPOC, la obesidad, la aterosclerosis, el cáncer, la esclerosis múltiple, el asma, el SII, la artritis reumatoide, la diabetes, los trastornos neurológicos y otras (Raison y cols. 2006, Ridker 2009, Nathan y Ding 2010, Serhan 2010, Hellmann y cols. 2012). La función de la respuesta inflamatoria aguda en este contexto está menos clara. Aunque una reacción inflamatoria aguda se trata generalmente como una exacerbación aguda que necesita prevención, algunos datos indican que la respuesta inflamatoria aguda puede ser un bucle de realimentación endógeno que actúa sobre el sistema inmunológico con un efecto antiinflamatorio (Wermeling y cols. 2013). Además, se ha demostrado que la eliminación de las señales del TNF- $\alpha$ , un factor que se sabe que es clave en la evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), produce un

aumento de la inflamación crónica y la apoptosis de las células epiteliales del colon en el modelo murino (Wang y cols. 2013). Si eso es cierto, **no se debería bloquear la inflamación aguda, sino más bien iniciarla o darle soporte para inducir su resolución**. Esto significa también que la inflamación aguda es un mecanismo homeostático que debe permitirse en su evolución natural hacia la resolución. En este contexto, el inicio se consigue mejorando las capacidades autorreguladoras del paciente que se manifiestan de forma natural como una inflamación aguda. No obstante, debe tenerse cuidado en no generalizar excesivamente este fenómeno, que podría no estar presente en otros tejidos u órganos, como el cerebro, por ejemplo. Queda por ver si este enfoque puede utilizarse como una herramienta terapéutica. Mientras que **la inflamación que no se resuelve tiene consecuencias patológicas como daño tisular** (Rock y Kono 2008), **fibrosis** (Nathan y Ding 2010), **y formación de tejido cicatricial** (Gilroy y cols. 2004), **la inflamación aguda podría ser necesaria para pasar de un estado de enfermedad a un estado de salud** (Serhan y Savill 2005). Esta distinción es crítica para la Medicina Biorreguladora de Sistemas, que reconoce que los problemas médicos asociados a la inflamación no se deben a la aparición de la propia inflamación, sino a la persistencia de los factores que originalmente desencadenaron la inflamación y a la incapacidad del organismo para regular la respuesta inflamatoria y así poner freno a la progresión de la enfermedad.

### 2.2.5 Respuesta de la red inflamatoria a la perturbación

Desde la perspectiva de una red molecular, **la pérdida del orden molecular desencadena una inflamación aguda**. La inflamación aguda es inducida posteriormente por **tejido funcionalmente capaz de autorregularse en un esfuerzo por mantener o restaurar el orden en el sistema. Siendo un mecanismo activado por factores de estrés exógenos o endógenos que se liberan en presencia de daño, disfunción o estrés tisular**, la inflamación aguda favorece la creación de una nueva homeostasis y puntos de ajuste funcional en caso de perturbaciones importantes (Medzhitov 2008), como las inducidos por cambios ambientales o condiciones patológicas. Los avances modernos en la Biología Molecular y la Genética arrojan más luz sobre los mecanismos de esta respuesta inflamatoria, como en el caso de las vías de transducción de señales de la MAPK (proteína cinasa activada por mitógenos) en los mamíferos. Estas vías son activadas por factores de estrés ambiental y mediadores inflamatorios como hormonas, factores de crecimiento, citoquinas, patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS) y patrones moleculares asociados a daño (DAMPS), que organizan el reclutamiento de factores de la transcripción génica, el control del ciclo celular, la muerte celular y la diferenciación (Kyriakis y Avruch 2012). No obstante, algunos autores proponen que las distintas estrategias que utiliza un organismo para reparar daños

tisulares específicos son de origen general e implican a los mismos genes y factores de transcripción (Medzhitov y cols. 2012).

**El cuerpo humano tiene la capacidad de sintetizar y controlar moléculas que favorecen o resuelven la inflamación.** Los mediadores inflamatorios endógenos pueden tener efectos proinflamatorios y antiinflamatorios, además de favorecer la resolución de la inflamación (Serhan y cols. 2008). La inflamación aguda puede, por tanto, actuar como un factor tanto de la progresión como de la remisión de la enfermedad (Ariel y cols. 2006), dependiendo de su localización, su duración y la población de leucocitos durante el curso de la inflamación (Buckley 2011).

En consecuencia, las estrategias terapéuticas tienen que considerar con exactitud las formas de actuar sobre los nodos de una red en el contexto de la respuesta inflamatoria, así como los riesgos asociados a la interrupción permanente, parcial o completa del proceso inflamatorio (Nathan y Ding 2010). Muchos de los tratamientos médicos convencionales actuales para enfermedades asociadas a inflamación crónica se centran principalmente en conseguir el alivio de los síntomas principales mediante la supresión parcial o completa de las vías inflamatorias. En consecuencia, los pacientes que reciben estos tratamientos suelen presentar recurrencia de los síntomas después de cesar el tratamiento.

Para conseguir un resultado óptimo para el paciente, la Medicina Biorreguladora de Sistemas reconoce que no deben diseñarse medicamentos para bloquear o detener la inflamación como un medio de aliviar los síntomas. Lo que se necesita, por el contrario, son medicamentos capaces de reproducir y reforzar los mecanismos de resolución innatos del cuerpo humano en función del contexto específico en el que tenga lugar el proceso inflamatorio en cada caso individual, aumentando con ello la capacidad de alterar la progresión de la enfermedad con efectos secundarios mínimos. El futuro de la terapéutica radica en tratamientos que sean capaces de promover o modular el proceso de resolución (Perretti y Dalli 2009, Serhan 2011, Rogerio y cols. 2012).

### 2.2.6 Respuesta del microambiente a la inflamación

Los datos disponibles dirigen la atención hacia **opciones de tratamiento prometedoras para diversos trastornos humanos que se basan en el refuerzo o la modulación del proceso de resolución de la inflamación individual del paciente** (Tabas 2010, Filep 2009, Li y cols. 2009, Merched y cols. 2008, Duffield y cols. 2006, Martins y cols. 2009, Bannenberg 2009, Serhan y cols. 2008). La consideración del entorno en el que tiene lugar la inflamación y su influencia en el proceso inflamatorio tienen una importancia crítica. **Las reacciones**

**inflamatorias ocurren a menudo en microambientes diferenciados que están constituidos por las células específicas de un tejido (fibroblastos, células endoteliales y macrófagos) y los componentes especializados de su MEC.** (Serhan y cols. 2007, Lax y cols. 2007, Buckley 2011). Los fibroblastos tienen una función activa en la inflamación crónica, ya que la alteración de la conducta de los fibroblastos puede llevar a un reclutamiento sostenido, a una retención inapropiada de leucocitos y a una mayor supervivencia de las células (Buckley y cols. 2001, Buckley 2011). En consecuencia, debe actuarse sobre el microambiente del tejido además de actuar sobre los factores de estrés y las células inmunitarias infiltradas en el tratamiento de la inflamación crónica. Como se ha mencionado antes, la inflamación crónica se asocia a muchas enfermedades atribuidas a la edad, como la enfermedad de Alzheimer, la aterosclerosis, la artrosis y el cáncer (Caruso y cols. 2004). A lo largo de su vida, las personas se encuentran periódicamente con factores de estrés antigénicos internos y externos que activan al sistema inmunológico y con el tiempo producen la acumulación de carga antigénica (Freund y cols. 2010). Esta activación inmunitaria persistente de bajo nivel, junto con el aumento de la expresión basal de los factores inflamatorios, puede iniciar y mantener una inflamación crónica importante (Vasto y cols. 2007, Caruso y cols. 2004, Franceschi y cols. 2000). Únicamente cuando se actúa sobre los factores de estrés, se puede resolver la inflamación crónica. **Un sistema linfático activo que favorezca el drenaje linfático y la migración celular es importante para ayudar al organismo a eliminar o minimizar esos factores de estrés, resolver la inflamación y retornar a un estado de salud** (Kataru y cols. 2009).

Debido a que **la comunicación entre la célula y su microambiente es bidireccional y constituye la base del control homeostático de muchos tejidos**, la inflamación y los cambios en el microambiente pueden, colectivamente, tener un efecto importante en muchas funciones corporales. La promoción de la tumor génesis, como una de las dos funciones del sistema inmunológico en el cáncer, es solo un ejemplo de cómo los cambios a nivel celular pueden producir trastornos inflamatorios crónicos sistémicos (Grivennikov y cols. 2010, Schreiber y cols. 2011).

El hincapié que la Medicina Biorreguladora de Sistemas hace en los procesos inflamatorios y el entorno en el que tienen lugar puede ser especialmente aplicable en relación con los nichos de células troncales, debido a la capacidad que tienen estos nichos de alterar el potencial regenerativo a largo plazo de los tejidos y la regulación de las células troncales por el sistema inflamatorio. Las células troncales existen en nichos, que actúan como unidades fisiológicas básicas que transmiten señales para mediar la respuesta de las células troncales a las necesidades del organismo. Los nichos regulan esencialmente el grado en que las células troncales se implican en la reparación, la generación y el mantenimiento de los tejidos. Las respuestas de los nichos están mediadas por los componentes de la matriz extracelular, cuyos productos metabólicos como

el calcio afectan también a las respuestas de las células troncales ante los distintos estados tisulares (Scadden 2006). La posibilidad de actuar sobre los nichos de células troncales con medicamentos plantea la pregunta de si la utilización de estos nichos como objetivo farmacológico puede ser un componente valioso del tratamiento. Aunque la manipulación de los nichos ha sido ampliamente considerada en el contexto de diversas enfermedades crónicas como reparación cardíaca, diabetes y cáncer (National Institutes of Health 2006), estos conceptos pueden aplicarse a la regulación y la mediación de trastornos inflamatorios crónicos. Al dirigir el tratamiento al sistema inflamatorio, los nichos de células troncales pueden afectar y verse afectados por la regeneración de los tejidos afectados.

**La MEC está también implicada directamente en el inicio y la resolución de las respuestas inflamatorias** (Sorokin 2010), ya que los productos de desecho metabólicos o las partículas exógenas que se acumulan en la MEC pueden funcionar como inductores de la inflamación. Se sabe que, factores ambientales como la dieta, el ejercicio y los hábitos de vida afectan a las vías metabólicas (Turnbaugh y cols. 2006) y a la permeabilidad de la mucosa intestinal (Conterno y cols. 2011, Cani, Neyrinck, y cols. 2007, Goebel y cols. 2008), pudiendo producir inflamación de las mucosas (Cani, Amar, y cols. 2007, de La Serre y cols. 2010). La obesidad causa a menudo perturbaciones fisiológicas como estrés oxidativo e inflamación sistémica crónica (Conterno y cols. 2011).

La consideración del entorno o el “terreno” en el que tiene lugar la inflamación ofrece más información para poder actuar sobre las causas de las condiciones asociadas a la inflamación crónica, además de actuar sobre los síntomas. Sin embargo, debido a la complejidad biológica de la inflamación crónica, una misma intervención puede producir efectos diferentes en pacientes diferentes y en momentos distintos. Los futuros sistemas terapéuticos se beneficiarían de la capacidad de evaluar el perfil inflamatorio de un paciente, el cual ayudaría a su vez a identificar y localizar bloqueos de la resolución y patologías subyacentes. La capacidad de medir los antecedentes y la culminación de los factores de resolución de una persona a lo largo del tiempo permitiría al médico evaluar y tratar mejor el estado inflamatorio de un paciente.

## 2.2.7 Diagnóstico y estrategia terapéutica

Las estrategias terapéuticas actuales incorporan la evaluación de la predisposición genética (en algunos casos incluso modificando genes mediante ingeniería genética), la eliminación de agentes causales y la modificación de la patogenia resultante. No obstante, para conseguir mejoras significativas en los resultados para el paciente, toda estrategia terapéutica debe tener en cuenta la importancia

crítica de la complejidad del organismo humano y la función de esa complejidad en la salud y la enfermedad. La Medicina Biorreguladora de Sistemas emplea, por consiguiente, los tres principios fundamentales siguientes para orientar su enfoque estratégico:

1. La red de autorregulación es el objetivo terapéutico principal, en lugar del desencadenante o el efecto sintomático del desencadenante en el cuerpo humano.
2. El estado de la red de autorregulación y la progresión de la enfermedad determinan la intervención.
3. Las intervenciones utilizan medicamentos multicomponente y multifocales que actúan en conjunto con las múltiples interacciones entre redes, los circuitos de retroalimentación y los biorritmos inherentes en las redes de autorregulación.

Como se explicaba en secciones anteriores, la Medicina Biorreguladora de Sistemas hace hincapié en la mejora de los resultados para el paciente mediante el refuerzo y la modulación de la red endógena de autorregulación en el contexto del desencadenante de la enfermedad y la predisposición individual (véase la [Introducción](#)). Este enfoque distingue la Medicina Biorreguladora de Sistemas del paradigma convencional, que en muchos casos se centra en el tratamiento de los síntomas que resultan de la respuesta de la red de autorregulación al factor estresante. En su artículo publicado en la revista *Science*, Polly Matzinger sugería que la respuesta inmunitaria puede activarse no sólo por la presencia de patógenos extraños, sino también por “señales de peligro” procedentes del microambiente (Matzinger 2002). Esta inmunidad local viene determinada principalmente por la presencia de células inmunitarias autorreactivas localizadas en los tejidos (Matzinger 2002). Las respuestas inmunitarias locales pueden inducir bucles de autorregulación que modulan los efectos sistémicos y se manifiestan con síntomas como fiebre (Cartmell y cols. 2003). Se ha demostrado que la supresión de la fiebre se asocia a peores resultados para el paciente (Sugimura y cols. 1994). Se ha propuesto también que el bloqueo de la fiebre con antipiréticos puede interferir con el desarrollo inmunitario normal en el cerebro durante el embarazo (Torres 2003). No es sorprendente que algunos autores recomienden utilizar con precaución el tratamiento con antipiréticos. No obstante, podría estar justificado si los costos metabólicos de la fiebre excedieran sus beneficios fisiológicos, y si el tratamiento redujera esos costos metabólicos sin afectar negativamente a la evolución fisiológica de la enfermedad febril (Greisman y Mackowiak 2002).

**Las decisiones terapéuticas en la Medicina Biorreguladora de Sistemas se basan en la capacidad de la red de autorregulación afectada en relación con el factor de estrés causal.** Muchas enfermedades no están causadas por ningún factor de estrés como episodio desencadenante, sino por el intento fallido de regulación del organismo ante dicho factor estresante. En una enfermedad infecciosa aguda, por ejemplo, un paciente con una red de autorregulación que funcione correctamente podrá ser capaz de superar un factor de

estrés como una infección bacteriana, aunque posiblemente necesita la ayuda de la Medicina Biorreguladora de Sistemas. Por el contrario, otro paciente con una alteración de la red de autorregulación podría necesitar una intervención consistente en un antimicrobiano, además de un refuerzo más completo de la red de autorregulación.

La Medicina Biorreguladora de Sistemas considera los síntomas y signos únicamente como la “huella” de la activación de las redes de autorregulación. Aparte de aliviar las molestias del paciente, no se deben suprimir los síntomas, sino utilizarlos como una guía para evaluar el estado de la red de autorregulación para tomar después una decisión clínica. Desde esta perspectiva, las medidas diagnósticas centradas únicamente en los factores causales y sus efectos pierden la oportunidad de evaluar la red de autorregulación como un importante objetivo terapéutico. **Las determinaciones diagnósticas deben, por tanto, ir más allá de los marcadores actuales para incluir la evaluación de las redes de autorregulación y los bloqueos de la autorregulación.** Ahora bien, este tipo de medidas aún no se han desarrollado, puesto que se necesitan más investigaciones y ensayos clínicos de métodos eficaces para evaluar el estado de autorregulación de un paciente.

**Un modelo clínico que base la toma de decisiones terapéuticas en la evaluación de las redes moleculares de los tejidos en el contexto de la capacidad autorreguladora del paciente estará en una mejor situación para predecir con exactitud los resultados de la enfermedad, las intervenciones, el seguimiento y la prevención de enfermedades.** El estado de autorregulación, determinado por su capacidad homeostática y robustez (véase [Autorregulación de las redes biorreguladoras](#)), puede ofrecer una serie de objetivos terapéuticos para enfermedades con causas multifactoriales o de origen idiopático. En la fibromialgia, por ejemplo, la patología puede atribuirse a una serie de redes perturbadas, como la red de procesamiento del dolor en el cerebro y la red neuroendocrina, constituida por el hipotálamo, la hipófisis y las glándulas suprarrenales (Broderick y Craddock 2013, Cifre y cols. 2012). Sin embargo, no todas estas redes se verán afectadas por igual en todos los pacientes con esta enfermedad. La decisión terapéutica tiene, por tanto, que tomarse de manera individualizada y basarse en la capacidad de cada paciente para regular la perturbación de la red, en lugar de administrar un mismo tratamiento a todos los pacientes, como se suele hacer ahora con el paradigma convencional.

Como parte de este enfoque, **las intervenciones médicas biorreguladoras pueden ir desde el refuerzo de la capacidad autorreguladora en las redes correspondientes, hasta la provocación activa de un estímulo para restaurar las capacidades autorreguladoras y eliminar los bloqueos de la autorregulación. Los medicamentos con propiedades biorreguladoras no deben interferir de manera permanente con las redes de autorregulación del organismo, sino que deben ser una intervención temporal que**

tenga como objetivo lograr que el sistema retorne a un estado óptimo. El enfoque de la Medicina Biorreguladora de Sistemas es también preventivo, en el sentido de que la optimización de las redes de autorregulación relevantes pueden (y deben) tener lugar incluso en ausencia de enfermedad, o cuando las enfermedades crónicas están en remisión. **En enfermedades con una evolución recidivante crónica y una salud relativamente buena durante el período de remisión, la regulación puede restablecerse eliminando el factor estresante (espontáneamente o mediante una intervención médica apropiada) y los bloqueos de la autorregulación o reforzando la red de autorregulación.** Algunos tratamientos incluyen medicamentos, terapias manuales y cambios en los hábitos de vida.

En apoyo de la estrategia de intervención de la Medicina Biorreguladora de Sistemas, **el grado de desregulación del organismo se puede clasificar en patrones básicos que pueden servir seguidamente para la toma de decisiones terapéuticas.** Esta clasificación se basa actualmente en la hipótesis de trabajo de que el cuadro clínico de la inflamación y su resolución, puede usarse como un indicador indirecto para definir el estado de la red de autorregulación. Es importante señalar que esta hipótesis reconoce que la red inflamatoria no es el único sistema perturbado en una enfermedad determinada, ni siquiera el objetivo principal del enfoque terapéutico; el sistema endocrino, el sistema neurológico y otros sistemas se ven inevitablemente afectados también. Ahora bien, el cuadro clínico de la inflamación puede utilizarse como un marcador indirecto para clasificar enfermedades conocidas y poder predecir el estado de la red de autorregulación.

En el futuro, **la integración de todas las técnicas de diagnóstico moleculares proporcionará una imagen más detallada** del estado de la capacidad autorreguladora de la persona y la progresión de la enfermedad en el paciente. **Las nuevas soluciones diagnósticas, como la medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, los análisis de biomarcadores moleculares complejos y las tecnologías “ómicas”, como la secuenciación masiva de sangre completa, permitirán evaluar el estado global de autorregulación/compensación y la respuesta del organismo al tratamiento biorregulador.** Este tipo de evaluación permitirá también al médico tomar decisiones terapéuticas y adaptarlas dependiendo del resultado de la intervención a lo largo del espectro continuo de salud-enfermedad. Además, **la creación de modelos de enfermedad entendida como una red molecular/celular permitirá el desarrollo nuevos sistemas analíticos de diagnóstico adaptados a tratamientos multifocales** (Erlor y Linding 2010, Kuepfer 2010) que reflejen la complejidad de los sistemas con mayor exactitud que las técnicas diagnósticas convencionales.

## 2.2.8 Interés clínico en la desregulación

Como estrategia terapéutica, la Medicina Biorreguladora de

Sistemas ofrece un potencial importante en el contexto clínico, como tratamiento único o adyuvante. En concreto, el enfoque de la red de autorregulación como un objetivo terapéutico ofrece una serie de ventajas:

1. Al actuar sobre el sistema desregulado, el médico permite que el organismo se haga resistente a una serie de factores estresantes.

**Un ejemplo de esta ventaja es evidente en el tratamiento de las alergias.** El paciente alérgico suele tener un sistema inmunológico que está desregulado en un estado Th2 en los primeros estadios (Robinson 2000). La medicina clásica hace hincapié en la prevención de la exposición y la tolerancia al alérgeno en cuestión (factor estresante). Dependiendo del alérgeno principal, se suele pedir al paciente que evite la exposición al polvo doméstico, al polen, al níquel, etc., y se le puede pedir también que tome dosis pequeñas atenuadas del alérgeno para inducir tolerancia. Esto constituye también la base para los procedimientos de desensibilización.

Aunque este enfoque terapéutico puede funcionar si el paciente es alérgico a una única sustancia, es frecuente que el paciente sea alérgico a numerosas sustancias o que no se puede determinar el alérgeno específico. Ahora bien, la fisiopatología de la alergia es compleja, porque la perturbación de la red inmunitaria es solo uno de los factores que contribuyen a la enfermedad. Esta complejidad se ilustra claramente en el caso de la dermatitis atópica (Eyerich y Novak 2013).

En la Medicina Biorreguladora de Sistemas, **el objetivo es regular este estado para encontrar un equilibrio entre Th1 y Th2,** corrigiendo numerosas perturbaciones de las redes y **restaurando con ello la autorregulación normal.** Esta regulación puede tardar meses en conseguirse, o incluso varias estaciones en el caso de las alergias estacionales. En los casos graves, la Medicina Biorreguladora de Sistemas puede ofrecer un tratamiento adyuvante además del tratamiento convencional en las etapas iniciales del tratamiento. Posteriormente, a medida que se recupera la red de autorregulación, la Medicina Biorreguladora de Sistemas puede servir como tratamiento único.

2. En enfermedades en las que intervienen un factor estresante y un sistema inmunológico desregulado en un ciclo que se perpetúa, se puede actuar sobre los bloqueos que impiden la recuperación para permitir que tenga lugar la regulación.

Los pacientes con rinosinusitis fúngica eosinofílica crónica (alérgica) (Van Bruaene y cols. 2008), por ejemplo, presentan desregulación inmunitaria en un estado Th2 con el resultado de una predisposición a la infestación fúngica (Pakdaman y cols. 2011, Pant y Macardle 2014, Wang y cols. 2014). La infección fúngica perpetúa la eosinofilia a través de la hipersensibilidad de tipo I, mientras que la desregulación inmunológica del estado Th2 permite el crecimiento del hongo,

con lo que se crea un círculo vicioso. Un tratamiento dirigido únicamente contra el hongo o la inflamación desencadenada por la eosinofilia a menudo no obtiene el resultado deseado; en cambio, la inclusión de la regulación inmunológica con medicamentos biorreguladores potencia el beneficio terapéutico. En este sentido, **cuando se tratan estados de intensa rigidez reguladora sin conseguir una restauración adecuada y puntual de la regulación, se necesita un programa terapéutico más exhaustivo para eliminar todos los factores de estrés y los bloques de la autorregulación/compensación y para administrar los ciclos adecuados de medicamentos biorreguladores.**

Las enfermedades autoinmunes representan otro caso de disregulación del sistema inmunológico. Las extensas investigaciones realizadas en la pasada década sobre las funciones de los linfocitos T reguladores han demostrado que esta población de células inmunitarias se localiza en diferentes entornos celulares y realiza una función indispensable para el mantenimiento de la autotolerancia y la homeostasis inmunitaria (Sakaguchi y cols. 2012). Evidentemente, muchos mecanismos en diferentes lugares anatómicos contribuyen, en mayor o menor medida, a la autotolerancia. La intervención terapéutica puede dirigirse a estos mecanismos (Sakaguchi y cols. 2012). El reto principal al que se enfrenta la Medicina Biorreguladora de Sistemas es determinar cómo se puede actuar sobre todos los mecanismos críticos para conseguir la restauración sostenible de la regulación fisiológica.

3. Las enfermedades que comparten redes comunes y que a menudo se manifiestan conjuntamente pueden recibir un tratamiento integral, no solo sintomático.

Se ha sugerido que **muchas enfermedades, como el asma** (Xiao y cols. 2011), **la rinosinusitis crónica** (Tieu y cols. 2009), **el eccema atópico** (De Benedetto y cols. 2011), **el síndrome de fatiga crónica** (Maes y Leunis 2008), **y la fibromialgia** (Goebel y cols. 2008), **se ven influidas por una brecha en la integridad de las membranas epiteliales.** Los llamados síndromes somáticos funcionales, como el síndrome del intestino irritable, la fibromialgia y el síndrome de fatiga crónica, suelen considerarse enfermedades psicósomáticas, al no existir un biomarcador único ni soluciones terapéuticas adecuadas en la actualidad. Ahora bien, desde la perspectiva de la Biología de Sistemas, las redes perturbadas ofrecen colectivamente una imagen clara de la disregulación. Al actuar sobre las redes perturbadas en ausencia de un biomarcador disponible, el tratamiento puede restaurar la regulación y aliviar el síndrome.

4. El tratamiento es posible en el caso de enfermedades asintomáticas para optimizar la red de autorregulación.

Los métodos diagnósticos que evalúan el estado de la red de autorregulación serán especialmente útiles para definir este punto de optimización y para permitir el tratamiento

preventivo con medicamentos que posean propiedades biorreguladoras.

**5. Cuando algunas enfermedades congénitas y enfermedades en las que la falla orgánica y el daño tisular han llegado a un punto en el que ya no se puede restablecer la autorregulación, se puede seguir usando la Medicina Biorreguladora de Sistemas para tratar los síntomas y prevenir secuelas, en lugar de como único tratamiento.** Por lo tanto, la Medicina Biorreguladora de Sistemas puede servir como tratamiento adyuvante **para reducir la polimedicación, conseguir un alivio eficaz y seguro de los síntomas y prevenir la iatrogenia en cascada.**

Al considerar la red de autorregulación como un objetivo de interés clínico, la Medicina Biorreguladora de Sistemas sirve como una potente herramienta adyuvante para la medicina académica, además de ofrecer una posible solución para suplir las deficiencias terapéuticas que existen actualmente en el contexto clínico.

## 2.2.9 Farmacología clínica biorreguladora

Una de las distinciones principales entre la Medicina Biorreguladora de Sistemas y el paradigma convencional radica en su enfoque de las intervenciones. En la biomedicina académica, la farmacología molecular es considerada el pilar del descubrimiento farmacológico. Suele citarse el postulado de Paul Ehrlich sobre la creación de “balas mágicas” para su empleo en la lucha contra las enfermedades humanas (Gertsch 2011). Las prácticas biorreguladoras prefieren centrarse en la utilización de intervenciones que refuercen los propios mecanismos de regulación del organismo.

Dada la naturaleza sistémica de estos mecanismos reguladores, las intervenciones biorreguladoras deben diseñarse para actuar sobre las diferentes redes implicadas en los procesos de la enfermedad. En este sentido, un principio fundamental de la Medicina Biorreguladora de Sistemas es el concepto de que los **medicamentos con propiedades biorreguladoras pueden actuar sobre distintos órganos y objetivos y dirigirse a varios objetivos simultáneamente en las redes moleculares relacionadas con la enfermedad.** Por ejemplo, HE-300 es un medicamento multicomponente que modula las redes reguladoras de genes asociados a la función sináptica y a la plasticidad para tratar procesos fisiopatológicos en la enfermedad de Alzheimer. El éxito de esta combinación estriba en su capacidad de actuar sobre diferentes módulos funcionales asociados a las funciones fisiológicas de la cognición y el aprendizaje, la plasticidad sináptica, el transporte de vesículas y la unión al amiloide- $\beta$  (Schnack y cols. 2011). Igualmente, la Cerebrolisina, un preparado neuro péptido obtenido a partir de lisado de tejido cerebral porcino (Anderson 2013), simula la acción de los factores neurotróficos endógenos en

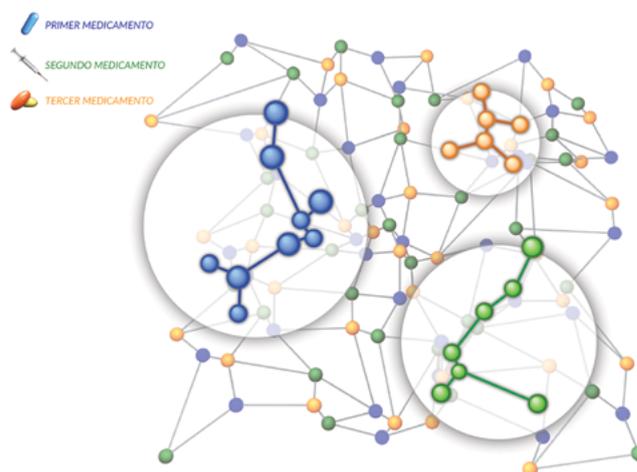
la protección y reparación del cerebro, y reduce los depósitos de amiloide- $\beta$  que se han asociado a la demencia, mediante la regulación de las maquinarias enzimáticas moleculares, el aumento de la densidad sináptica y la plasticidad del tejido neuronal y la recuperación de la citoarquitectura neuronal (Masliah y Díez-Tejedor 2012). Otros enfoques exploran actualmente las posibilidades terapéuticas que ofrecen combinaciones multicomponente de péptidos con baja afinidad de unión similares a las quimioquinas que están diseñados para modificar, pero no neutralizar, los distintos componentes de las redes de enfermedades y exhiben una respuesta no lineal a la dosis (Ezerzer y cols. 2009).

Cuando **los medicamentos con propiedades biorreguladoras son de origen natural, sus funciones vienen determinadas por la combinación natural de química y sinergia**, ya que su actividad biológica suele ser el resultado de los efectos aditivos y sinérgicos de sus componentes. En algunos casos, los ingredientes activos conocidos se ven potenciados por otros componentes, mientras que en otros casos pueden reducir la toxicidad del principio activo. Algunos autores argumentan que los productos “naturales” son especialmente eficaces porque su naturaleza multicomponente utiliza estrategias complejas y diversificadas para combatir la progresión de la enfermedad. De hecho, uno de los fundamentos del modelo de MBrS es el dato de que “cerca de 250.000 especies de plantas vivas contienen una diversidad mucho mayor de compuestos bioactivos que cualquier biblioteca de compuestos químicos que haya podido crear el ser humano”, de forma que “la evolución lleva mucho más tiempo seleccionando y perfeccionando diversas moléculas bioactivas que cualquier compañía farmacéutica (Raskin y cols. 2002, p.524).

Estas estrategias sinérgicas pueden ser mucho más amplias y diversas en cuanto al alcance de sus efectos que los medicamentos con un solo componente (Lila 2007), aunque el concepto subyacente no es nuevo. La sinergia es un fenómeno generalizado en la naturaleza y se utiliza ampliamente en muchas disciplinas científicas, entre ellas la Termodinámica, la Biofísica, la Bioquímica, la Biología Molecular y la Neurobiología (Corning 1998). La sinergia de los efectos biológicas de las plantas medicinales está bien documentada y abarca efectos multifocales sinérgicos, efectos fisicoquímicos basados en una mayor solubilidad, antagonismo de los mecanismos de resistencia y eliminación de la neutralización de sustancias tóxicas (Wagner 2011). Así pues, **los medicamentos multicompuestos o multisistema, en dosis bajas y preferiblemente de origen natural, son una buena opción para el enfoque de la medicina biorreguladora y ofrecen la posibilidad de graduar la respuesta al tratamiento.**

En el contexto de la Medicina Biorreguladora de Sistemas, **la eficacia de los medicamentos compuestos se debe a su capacidad para actuar sobre interacciones múltiples y revertir el cuadro clínico de la enfermedad.** Las estrategias

combinatorias pueden utilizarse ampliamente para diseñar medicamentos con fórmulas eficaces, especialmente mediante la inhibición de vías fisiopatológicas implicadas en una enfermedad, y la modulación simultánea de otras vías interconectadas que contribuyen directa o indirectamente a revertir la progresión de la enfermedad. En este sentido, **se puede actuar sobre la información biológica de las redes reguladoras de manera directa e intencionada por medio de medicamentos multifocales** (Figura 8). Además del diseño de nuevos medicamentos, esta estrategia puede aplicarse al enorme volumen de datos<sup>p</sup> que existen sobre los medicamentos actuales para crear fórmulas nuevas y diferentes. Este enfoque se está utilizando ya en el desarrollo de tratamientos para el cáncer, un campo en el que actualmente se han lanzado ocho medicamentos que inhiben más de una enzima reguladora. Los datos indican que “esta actividad multifocal ofrece ventajas demostradas en el campo de la oncología” (Gertsch 2011, p.1087).



**Figura 8. Farmacología clínica biorreguladora.** Un postulado fundamental de la Medicina Biorreguladora de Sistemas es que los medicamentos con propiedades biorreguladoras facilitan la autorregulación al actuar simultáneamente sobre diferentes objetivos (nodos) en redes perturbadas que causan enfermedades. De esta forma, se puede influir directa y deliberadamente en el flujo de información biológica. La eficacia de este mecanismo de acción multifocal depende de la capacidad de revertir el cuadro clínico de la enfermedad.

Una estrategia basada en medicamentos multifocales plantea inevitablemente preguntas sobre el número de objetivos moleculares conocidos que pueden usarse para el diseño de futuras combinaciones. Mientras que las bases de datos actuales incluyen objetivos derivados de la secuenciación de información biológica, existen pocos datos sobre la información de las redes de autorregulación. En el futuro, la creación de bases de datos que consideren la complejidad de la información reguladora probablemente permitirá ampliar el número de objetivos terapéuticos

hasta un nivel sin precedentes. No obstante, los conocimientos actuales pueden servir como base para el diseño de medicamentos multifocales que actúen sobre diferentes objetivos en redes de enfermedades conocidas. Concretamente, en la literatura médica se sugieren tres estrategias para el diseño de medicamentos:

1. Uso de varios medicamentos individuales en regímenes de tratamiento (Pimenta y cols., 2014).
2. Desarrollo de medicamentos multicomponente que contengan dos o más principios activos (Zimmermann y cols. 2007);
3. Desarrollo de medicamentos con componentes únicos que actúen simultáneamente sobre diferentes objetivos (Csermely y cols. 2005).

La Medicina Biorreguladora de Sistemas abarca estas tres estrategias, en la medida en que contribuyen al objetivo de **no bloquear ni interferir con las vías de resolución endógenas que ayudan a reducir los efectos secundarios del tratamiento y promover sus efectos beneficiosos a largo plazo. La intervención farmacológica inhibitoria puede ser también una opción adecuada cuando se identifica un único factor causante de la enfermedad que tiene que ser eliminado, pero no existe tiempo suficiente para administrar un tratamiento biorregulador adecuado**, como ocurre en caso de un IM agudo o un ictus.

La Medicina Biorreguladora de Sistemas apoya también la idea de que **cuando diferentes objetivos independientes de una misma vía son inhibidos al mismo tiempo, es suficiente una ligera inhibición de cada objetivo para lograr un margen terapéutico mucho más amplio y un efecto terapéuticamente relevante** (Yang y cols. 2008). Algunos productos naturales en medicamentos de origen vegetal pueden actuar débilmente sobre diferentes proteínas dentro de la misma red de señalización y bloquear con ello todo el proceso de transmisión de señales simplemente a través de la farmacología de redes o las sinergias bioquímicas (Gertsch 2011). Por ejemplo, datos recientes indican que una combinación de extractos de hipérico (Hierba de San Juan) y pasiflora consiguieron mayores efectos antidepresivos con concentraciones cuatro veces menores que solo el extracto de hipérico (Fiebich y cols. 2011). Otro estudio reveló que las propiedades vasodilatadoras de Vertigoheel, un medicamento compuesto, se deben a un aumento de la señalización de los nucleótidos cíclicos (AMPc/GMPc) en la pared de las arterias por la estimulación sinérgica de la adenilato ciclasa y la inhibición de la fosfodiesterasa 5 (Heinle y cols. 2010). Estos ejemplos ilustran las posibilidades terapéuticas que ofrecen las sinergias con medicamentos compuestos que combinan compuestos en concentraciones moleculares relativamente bajas. Algunos datos incluso indican que el aumento de la concentración del principio activo de una dosis del orden nano a una dosis del orden micro puede producir la pérdida del efecto sinérgico de toda la combinación (Crippa y cols. 2008).

En términos generales, los medicamentos utilizados en el modelo de MBrS ofrecen cuatro ventajas fundamentales de una estrategia combinatoria y multicomponente frente a una estrategia con un componente único:

1. **Los efectos sinérgicos afectan a un flujo de información más amplio en las redes biológicas relacionadas con enfermedades;**
2. Una modulación moderada permite un control más eficiente de las redes biológicas;
3. Las bajas concentraciones garantizan una mayor seguridad de toda la combinación;
4. La probabilidad de fármaco resistencia es mucho menor (Kong y cols. 2009).

Entre las ventajas que ofrece la estrategia combinatoria multicomponente está la posibilidad de actuar sobre diferentes nodos de las redes de autorregulación que están perturbadas e implicadas en la progresión de la enfermedad. Estas redes pueden ser específicas de un tejido o sistémicas, abarcando las interacciones entre distintos órganos. Los tratamientos diseñados para biorregular estas redes pueden incluir combinaciones dirigidas a tejidos y órganos específicos con la finalidad de **restaurar la coherencia molecular** y aumentar la plasticidad de los tejidos (p. ej., mediante la modulación de la regulación de las células troncales). Estos tratamientos pueden actuar también sobre redes que están presentes en muchos tejidos (p. ej., red molecular de inflamación), con lo que se logra la resolución del flujo de información distorsionado en todo el cuerpo. En este sentido, **la Medicina Biorreguladora de Sistemas es un método de elección para el tratamiento de enfermedades multifactoriales cuando todavía puede restaurarse la autorregulación de las redes biológicas perturbadas**, aunque sigue existiendo el reto de definir los principios en los que basar la combinación de tratamientos. El diagnóstico molecular y la “huella digital” de los medicamentos mediante el uso de plataformas de análisis de todo el genoma (p. ej., farmacogenómica) pueden ofrecer una solución.

Además, **el uso simultáneo de más de una sustancia natural en línea con el enfoque de la medicina de redes puede ofrecer una alternativa eficaz y segura al paradigma médico actual**. No obstante, sigue cuestionándose si todas las intervenciones terapéuticas producen inevitablemente cambios en las redes reguladoras biológicas que influyen en la homeodinámica global del organismo. Algunos creen que las propiedades farmacológicas de un medicamento multicomponente biorregulador deben ser evaluadas plenamente mediante la integración de métodos toxicológicos convencionales con bioanálisis centrados en vías específicas y estrategias de recogida de datos que eliminen posibles sesgos (Gostner y cols. 2012). Otros insisten en el “diseño racional” de medicamentos multifocales y ponen de relieve la necesidad de validar estas combinaciones y sus

propiedades farmacológicas con datos experimentalmente fiables (Gertsch 2011).

Debe decirse también que uno de los principales retos que plantea el enfoque multicomponente está relacionado con las propiedades farmacocinéticas impredecibles o presumiblemente atípicas de los medicamentos compuestos, especialmente los que tienen unos intervalos de concentración menores que los que pueden predecirse con modelos lineales de farmacología. El concepto dosis-respuesta de la hormesis es, por ejemplo, un modelo generalizable que se utiliza para caracterizar el patrón biológico de la estimulación con dosis bajas y la inhibición con dosis altas (Calabrese 2008, Mattson 2008). Esta respuesta a la dosis bifásica proporciona un marco para evaluar las mezclas en dosis bajas y su posible efecto biológico beneficioso y su aplicación.

Los posibles riesgos de las interacciones farmacológicas son también un motivo de preocupación. Para afrontar estos retos, algunos autores sugieren que se utilice la experiencia histórica adquirida con los medicamentos convencionales para reorientar las estrategias de descubrimiento de medicamentos y la búsqueda de nuevas entidades farmacológicas a la combinación de fármacos ya existentes (Kong y cols. 2009). Como forma de desarrollar y evaluar mejor el uso de medicamentos multicomponente constituye una línea actual de investigación y exploración, la Medicina Biorreguladora de Sistemas refuerza la idea de que un **modelo de tratamiento médico multicomponente y multifocal puede ser una solución a los tratamientos inadecuados que existen hoy en día para las enfermedades multifactoriales.**

**Los tratamientos biorreguladores deben considerarse también en el contexto de los ritmos biológicos.** Se sugiere que la modulación de las redes reguladoras neuroinmunitaria y hormonal con intervenciones terapéuticas debe considerar los ritmos biológicos en el tratamiento de enfermedades como la artritis reumatoide (Cutolo y Straub 2008). Ahora se reconoce generalmente que además del reloj circadiano central localizado en el hipotálamo (Buijs y cols. 2006), los tejidos periféricos tienen también sus propios marcapasos circadianos “locales” que exhiben una conducta oscilatoria (Druzd y Scheiermann 2013) y realizan funciones fisiológicas importantes capaces de influir en la regulación de todo el organismo (Lamia y cols. 2008). Además, la interconexión entre las redes reguladoras moleculares (p. ej., vías de señalización de receptores nucleares) y los relojes moleculares y centrales respalda claramente la idea de una red circadiana global de autorregulación que coordina diferentes procesos fisiológicos entre los tejidos para mantener la homeodinámica (Yang 2010). Esta prueba es clínicamente relevante y sugiere que las intervenciones terapéuticas no deben interferir con los ritmos biológicos, ya que, de hecho, estos ritmos pueden determinar el momento adecuado de realizar una intervención. Por ejemplo, cuando se investigó el calendario de administración de quimioterapia con respecto al ciclo oscilatorio inmunológico de la PCR, se observó una tendencia que indicaba una asociación entre el momento de la administración de los medicamentos y un resultado mejor. Los investigadores formularon la hipótesis que la administración de los medicamentos en los picos del ciclo de la PCR podía maximizar la respuesta inmunitaria efectora en pacientes con cáncer (Coventry y cols. 2009).

<sup>b</sup> Puede accederse a la base de datos Comprehensive Medicinal Chemistry en la dirección web siguiente: <http://accelrys.com/products/collaborative-science/databases/bioactivity-databases/comprehensive-medicinal-chemistry.html>

## 2.2.10 Espectro continuo de salud-enfermedad

La naturaleza sistémica de las enfermedades, tal como las concibe la Medicina Biorreguladora de Sistemas, sienta las bases para entender la salud y la patología como unos procesos integrales dinámicos. La Medicina Biorreguladora de Sistemas entiende **la progresión de la enfermedad como el resultado de un proceso autorregulador que se ve alterado o desafiado por un factor estresante que le sobrepasa y le impide funcionar debidamente para restaurar la homeodinámica**. En este contexto, la dinámica de la progresión de la enfermedad del paciente contribuye al concepto del espectro de salud-enfermedad, a lo largo del cual un paciente puede ser diagnosticado, tratado en distintos puntos de acceso terapéutico y vigilado para ver si las redes de procesos fisiopatológicos retornan a un estado de salud. Los mecanismos patológicos pueden considerarse en términos de relaciones dinámicas con influencias claras de ciertos órganos y sistemas en otros órganos y sistemas, **siendo los síntomas una expresión de las capacidades de autorregulación del cuerpo humano en respuesta al factor estresante**. Los métodos tecnológicos modernos revelan cada vez más relaciones entre órganos de las que cabría esperar, como es el caso del “eje” hipotálamo-tejido adiposo-hígado (Dobrin y cols. 2009).

**La progresión de una enfermedad se ve facilitada por unas capacidades alteradas o inadecuadas de autorregulación del organismo.** La variación genética puede contribuir a la enfermedad principalmente a través de una regulación errónea de la expresión génica. Las mutaciones en los factores de transcripción que controlan el estado celular pueden afectar a los bucles autorreguladores que ocupan el centro de los circuitos de regulación celular, produciendo la pérdida de un estado celular sano normal. La regulación errónea de los ARN no codificantes puede contribuir también a la aparición de enfermedades (Lee y Young 2013). Estas observaciones indican que los factores genéticos y epigenéticos pueden influir colectivamente en la autorregulación a todos los niveles de la organización biológica. Cuando aparece una enfermedad, los efectos de estas variantes genéticas se pueden expresar a nivel molecular como perturbaciones persistentes del flujo de información en las redes biológicas.

La investigación de estos efectos a nivel molecular permite conocer mejor el fundamento molecular de la progresión de la enfermedad y la posibilidad de identificar las señales comunes del estado de enfermedad que pueden ser útiles para la identificación de objetivos farmacológicos. En su presentación en el Congreso Europeo de Laboratorio de Biología Molecular celebrado en 2012, titulada “Ómica y salud personalizada”, Leroy Hood demostró la identificación de cuatro redes moleculares perturbadas durante la progresión de una enfermedad priónica<sup>c</sup> en modelos murinos. La información molecular global se evaluó en distintos puntos temporales durante toda la progresión de la enfermedad:

desde el inicio hasta la aparición de síntomas y hasta los estadios finales de la enfermedad. Es interesante observar que las cuatro redes identificadas de la enfermedad priónica son también las que están perturbadas en otras enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica. Este hallazgo encaja con el paradigma de la medicina P4 proactiva de Hood, que utiliza conceptos de la Medicina de Sistemas para desarrollar un modelo de medicina que es predictivo, preventivo, personalizado y participativo (Hood y Flores 2012). La medicina P4 propugna la combinación de observaciones sobre redes y sistemas, tecnologías digitales y volúmenes grandes de datos individuales para transformar la medicina en una ciencia de la información que sea más capaz de promover el bienestar clínico.

La capacidad de identificar redes moleculares comunes en la progresión de diferentes enfermedades plantea la pregunta de si la posibilidad de modelar el espectro continuo de salud-enfermedad de una persona proporcionaría también información clínicamente relevante. En un estudio reciente, se aplicó la secuenciación del genoma completo a una muestra de sangre de un paciente con antecedentes de enfermedad vascular y muerte cardíaca súbita como medio de elaborar un modelo de red de enfermedades individual para ese paciente en concreto. El modelo resultante mostró una imagen interconectada de factores modificadores de la enfermedad, como tabaquismo, dieta, alcohol, ejercicio y uso de medicamentos, así como riesgos de desarrollar una cardiopatía coronaria, obesidad, artrosis y diabetes de tipo 2. Dada la estrecha correlación que existe entre estas enfermedades, los autores concluyeron que se podía derivar información referente al riesgo de enfermedad y a la respuesta a medicamentos de un paciente individual a partir de los datos de secuenciación del genoma completo (Ashley y cols. 2010). Desde la perspectiva de la práctica clínica, esta investigación sugiere que **en un paciente individual dado, la interconexión de enfermedades (por mecanismos moleculares compartidos) representa un espectro continuo de salud-enfermedad de la persona, que se refleja en la historia clínica del paciente**.

Las empresas que forman parte de la comunidad científica médica han empezado ya a desarrollar modelos de enfermedad y a validarlos con ensayos EAC, por ejemplo en la diabetes (Eddy y Schlessinger 2003). El éxito de este tipo de modelos respalda la idea de que la **simulación de la evolución dinámica de los procesos de salud-enfermedad puede usarse para predecir la respuesta de toda una red biológica de inflamación/cicatrización de heridas, en lugar de la respuesta a mediadores inflamatorios específicos**. Dada la importancia del proceso inflamatorio para el enfoque de la Medicina Biorreguladora de Sistemas, la posibilidad de identificar y vigilar los estados de las redes inflamatorias proporciona valiosos puntos de partida diagnóstica para evaluar la funcionalidad de una red global de autorregulación de un paciente.

Es también fundamental disponer de unas plataformas de tecnología diagnóstica adecuadas para obtener información biológica relevante con el grado de detalle necesario. En el contexto de la Medicina Biorreguladora de Sistemas, **la lipidómica, la metabolómica, la genómica y la proteómica son tecnologías que pueden ayudar a detectar y vigilar el estado inflamatorio de un paciente para un diagnóstico más completo.** La sangre puede proporcionar también un poderoso margen diagnóstico en la salud y la enfermedad, y ciertas tecnologías ofrecen la posibilidad de analizar numerosas señales moleculares en una simple gota de sangre (Hood y cols. 2004). Se está investigando también el potencial diagnóstico del análisis de saliva (Zauber y cols. 2012) y orina (Sharma y cols. 2011).

En resumen, el concepto del espectro continuo de salud-enfermedad incorpora la progresión de la enfermedad del paciente a un contexto más amplio de (multi)morbilidad individual mediante la integración de la historia clínica del paciente, su examen físico, evaluaciones analíticas habituales y unas modernas técnicas moleculares de diagnóstico (p. ej.,

perfil del genoma completo) en una red de enfermedades. La capacidad de identificar los estadios de la enfermedad con resolución a nivel de la expresión génica proporciona al médico una imagen más compleja, detallada y exacta de las enfermedades crónicas multifactoriales de la que se obtiene normalmente con las técnicas disponibles hasta la fecha. Los profesionales médicos tienen que estar también mejor equipados para evaluar la progresión de la enfermedad. Dados los retos a los que se enfrentan actualmente la asistencia de salud y la medicina, es evidente que el paradigma de una molécula única y un objetivo único no proporciona la especificidad ni la sofisticación que demanda un modelo multifocal y multicomponente. En este sentido, se necesitan nuevos medicamentos y protocolos de tratamiento que actúen y biorregulen las redes de autorregulación perturbadas para conseguir la resolución. Intervenciones complejas que pueden influir y modificar.

---

<sup>c</sup> La enfermedad priónica es una enfermedad degenerativa caracterizada por la acumulación tóxica de moléculas mal plegadas de proteínas priónicas en el tejido cerebral, lo que produce degeneración y muerte de las neuronas.

### 3. Interpretación del modelo de Medicina Biorreguladora de Sistemas

En las secciones anteriores se explicaba el alcance de cada grupo del modelo de MBrS en función de los enunciados contenidos en cada uno de ellos y los datos relevantes que los respaldan. Aunque estas descripciones se estructuran en diez elementos diferenciados para reflejar la coherencia de cada concepto emergente, algunos temas permean todo el modelo y revelan una base conceptual que unifica los distintos enunciados y agrupaciones. La autorregulación, por ejemplo, como objetivo principal de la Medicina Biorreguladora de Sistemas, tiene una importancia crítica para determinar la relevancia de cada agrupación de cara a lograr mejores resultados para el paciente. De manera análoga, se incorpora el flujo de información a la explicación de cada grupo dada su función cardinal como un elemento que puede ser dirigido o en el que se puede influir para que afecte al estado de salud-enfermedad del paciente. La progresión de la enfermedad, los biomarcadores y la carga corporal son otros ejemplos de elementos presentes en todo el modelo.

La presencia de estos temas en todo el modelo sugiere la interconectividad entre los elementos básicos e indica la existencia de relaciones particulares que son críticas para entender los principios de la Medicina Biorreguladora de Sistemas como un enfoque cohesivo. Si recordamos el objetivo del modelo de combinar conocimientos ya existentes de una manera nueva e integrativa, se pueden considerar ahora las connotaciones de esa integración cuando se afrontan los retos que plantea la medicina actual. De la misma forma que la asignación de cada enunciado a uno de los diez grupos es, en sí misma, una propiedad única y novedosa del modelo, lo mismo ocurre con las relaciones entre esas agrupaciones y sus implicaciones colectivas para las propiedades y la utilidad del modelo de MBrS.

La metodología de elaboración de mapas de conceptos en grupo utilizada para crear el modelo es una metodología de sistemas basada en las percepciones de los participantes para obtener representaciones simples de relaciones emergentes complejas. El alcance y los contenidos específicos de cada agrupación son el resultado de unos pasos simples y lineales en el proceso de elaboración de mapas de conceptos y no pudo predecirse de antemano a partir solo de los 102 enunciados. Por consiguiente, las propias agrupaciones y su posición relativa dentro del marco dependen de las percepciones colectivas de los participantes y el conjunto (o interacción) de esas percepciones en virtud del proceso analítico. En este sentido, podemos empezar a entender las propiedades que emergen del modelo de MBrS y que nos llevan a una interpretación más profunda. Esta nueva forma de analizar información que ya existía se fundamenta sobre todo en la conectividad de las partes y su posterior

significado como un todo.

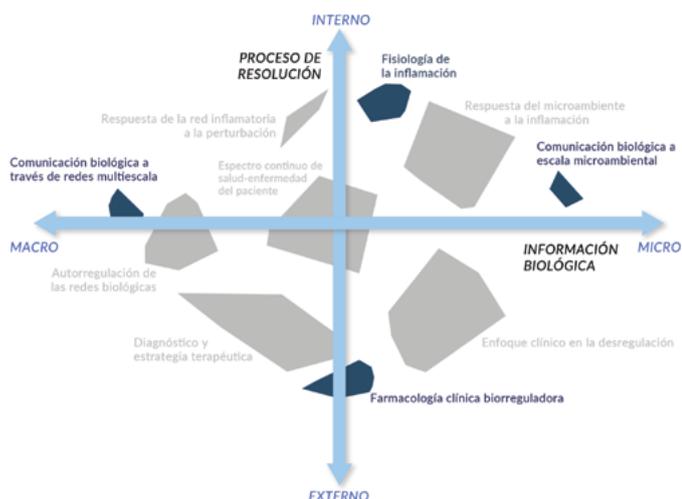
#### 3.1 Dimensiones del modelo

Al nivel más general, se pueden examinar los patrones conceptuales que revelan el modo en que se distribuyen los contenidos en la representación bidimensional del modelo (Figura 9). De la misma forma que se pueden representar tendencias en las dimensiones de un mapa geográfico (p. ej., el clima es más frío en el norte y más cálido en el sur), podemos representar tendencias en las dimensiones del mapa de conceptos de la MBrS que integran los elementos científicos y clínicos.

Por ejemplo, los contenidos más próximos a la agrupación de Comunicación biológica a escala microambiental están más estrechamente relacionados con la comunicación y la transmisión de señales a nivel celular, sobre todo cuando tienen lugar dentro y por medio de la matriz extracelular. Los contenidos situados más cerca del grupo Comunicación biológica a través de redes multiescala reflejan una visión más a nivel de sistemas de cómo tiene lugar el flujo de información entre redes moleculares y sistemas de órganos a nivel de todo el organismo. Se observa la aparición de una línea conceptual que atraviesa el mapa y que contiene elementos relacionados con la función que realiza la **información biológica** en el modelo de MBrS. Esta dimensión (o eje) del mapa se puede nombrar como Información biológica. Al tiempo que se establece una delimitación clara entre los enfoques a nivel relativamente “micro” y “macro” de estas agrupaciones, se pueden reconocer temas que son comunes a esos dos grupos y a las agrupaciones situadas entre ellos. La importancia de la autorregulación, por ejemplo, se considera a distintos niveles de especificidad y en diferentes contextos dependiendo de su posición a lo largo de esta dimensión.

A continuación, si se examina la dimensión perpendicular a la Información biológica, se puede reconocer una distinción entre mecanismos de resolución relativamente internos y externos. Los contenidos situados más cerca del agrupaciones de Fisiología de la inflamación están estrechamente relacionados con la capacidad natural del organismo de lograr la resolución ante una perturbación, sobre todo en lo que respecta a los mecanismos del proceso de inflamación. Los contenidos situados más cerca del agrupaciones de Farmacología clínica biorreguladora se refieren al uso y a la aplicación de la terapéutica en el contexto clínico para lograr la resolución. Se contrastan las direcciones opuestas de esta dimensión para concluir que los contenidos situados más cerca de la Fisiología de la inflamación tienen mayor relevancia para la capacidad y los mecanismos de resolución interna del organismo, mientras que los contenidos situados más cerca de la Farmacología clínica biorreguladora tienen mayor relevancia para la utilización de intervenciones externas que favorezcan la resolución. En este sentido, podemos designar esta dimensión o eje del mapa como

Procesos de resolución (Figura 9).



Todos los elementos (enunciados y agrupaciones) del modelo ocupan distintos lugares en estas dimensiones, lo que indica que, en un plano teórico, el enfoque biorregulador se orienta al objetivo de estimular los procesos de resolución tomando en consideración las vías de comunicación e información del organismo humano. En el contexto clínico, el modelo refleja los dos conceptos fundamentales para enfocar la enfermedad de un paciente en la Medicina Biorreguladora de Sistemas: la elaboración de un cuadro integrado de información biológica, y el.

**Figura 9. Modelo conceptual emergente de la Medicina Biorreguladora de Sistemas: Dimensiones y anclajes.**

En esta figura se ilustran las dimensiones conceptuales y los anclajes del modelo que resultan del proceso de elaboración del mapa de conceptos en grupo, análisis e interpretación de las interrelaciones entre las agrupaciones. La dimensión vertical en esta figura se designa como "Procesos de resolución", ya que los contenidos situados a lo largo de este eje están relacionados con el concepto que los participantes tienen de la resolución de la enfermedad que se logra a través de mecanismos tanto internos como externos. Esta dimensión se ancla por un extremo al grupo de Fisiología de la inflamación, donde los contenidos del modelo están estrechamente relacionados con la capacidad innata del organismo humano de conseguir la resolución de la enfermedad cuando se enfrenta a una perturbación, sobre todo cuando en lo que respecta a los mecanismos del proceso de inflamación. El extremo opuesto de esta dimensión se ancla al grupo de Farmacología clínica biorreguladora, donde los contenidos están relacionados más específicamente con el uso de medicamentos que tienen propiedades biorreguladoras para lograr la resolución de la enfermedad. Perpendicular a los Procesos de resolución está la dimensión "Información biológica", a lo largo de la cual los contenidos están relacionados con la comunicación dentro y entre los niveles micro y macro de la organización biológica. Esta dimensión se ancla por un extremo a la agrupación de Comunicación biológica a escala microambiental, donde los contenidos describen la comunicación a escala celular, referida especialmente a la matriz extracelular. En el extremo opuesto, esta dimensión se ancla al grupo de Comunicación biológica a través de redes multiescala, que describe el flujo de información biológica a través de las redes moleculares (células, tejidos, órganos) a nivel de todo el organismo.

## 3.2 Estructuras de anclaje

El significado de estas dimensiones en la práctica clínica puede derivarse más específicamente mediante el examen de las implicaciones de las agrupaciones que ocupan una posición más centralizada en los extremos de cada eje. En esencia, los grupos de Fisiología de la inflamación y Farmacología clínica biorreguladora comunican el “cómo” de la coherencia y la restauración fisiológicas en el enfoque global de la Medicina Biorreguladora de Sistemas. En concreto, estas agrupaciones llevan al médico a plantearse preguntas relacionadas con la intervención como las siguientes: ¿Cómo funcionan los procesos inflamatorios para influir en la autorregulación y cuáles son los factores fisiológicos implicados? ¿Cómo deben diseñarse y administrarse los medicamentos biorreguladores para restaurar eficazmente la homeodinámica?

En los extremos opuestos de la dimensión de Información biológica, los grupos de Comunicación biológica a escala microambiental y Comunicación biológica a través de redes multiescala comunican el “que” del enfoque global de la Medicina Biorreguladora de Sistemas. A lo largo de este gradiente, los contenidos especifican los elementos que son necesarios para entender la diversidad de las vías biológicas de señalización y comunicación en las que se basa la autorregulación. En concreto, estas agrupaciones llevan a plantearse preguntas como: ¿Qué procesos tienen lugar a nivel celular o “micro” del organismo humano y que afectan a la capacidad reguladora? ¿Qué procesos tienen lugar a nivel de las redes o “macro” y que afectan a la regulación de distintos sistemas? A nivel “micro”, se hace hincapié en la función de la matriz extracelular en condiciones patológicas, especialmente en lo que respecta a la acumulación de toxinas, progresión de la enfermedad y patrones de transcripción. A nivel “macro”, la información y la señalización a través de las redes moleculares dirigen la acción reguladora entre órganos y sistemas, de forma que la complejidad a gran escala de las interacciones a nivel celular puede entenderse como una imagen integrada e interconectada de la salud humana.

La posición que ocupan estos cuatro grupos (Fisiología de la inflamación, Farmacología clínica biorreguladora,

Comunicación biológica a escala microambiental y Comunicación biológica a través de redes multiescala) en extremos opuestos de los ejes convierten a estas estructuras, visual y espacialmente, en los anclajes conceptuales del modelo. Cuanto más alejada está una idea en el mapa de conceptos de la Fisiología de la inflamación, por ejemplo, menor relación tiene con procesos de resolución internos y mayor relación tiene con procesos de resolución externos, como se indica en la Farmacología clínica biorreguladora, y viceversa. Igualmente, cuanto más alejada está una idea de la Comunicación biológica a escala microambiental, menor relación tiene con la información a nivel micro y mayor relación tiene con la información a nivel macro, como se indica en la Comunicación biológica a través de redes multiescala. El contenido de estos cuatro grupos representa mejor los extremos contrapuestos de sus respectivas dimensiones, enmarcando así los gradientes de la información biológica y los procesos de resolución en el contexto de la Medicina Biorreguladora de Sistemas.

La posición única y emergente de estas agrupaciones como anclajes conceptuales se valida también metodológicamente. Desde un punto de vista estructural<sup>d</sup>, estos cuatro grupos están más densamente poblados con enunciados que otras agrupaciones del mapa, lo que indica que los participantes perciben un mayor grado de similitud conceptual entre el conjunto de elementos contenidos en cada uno de estos cuatro grupos que en los otros grupos. La densidad de estos grupos implica un elevado grado de consenso entre los participantes, lo que indica que estos percibieron colectivamente un mayor grado de claridad y diferenciación en el significado de estos conjuntos de elementos que en las otras agrupaciones.

Desde un punto de vista funcional<sup>e</sup>, esos grupos exhiben el grado más alto de relación interna, lo que indica que los participantes percibieron los enunciados en cada uno de estas cuatro agrupaciones como más estrechamente relacionadas entre sí y menos relacionadas con los enunciados contenidos en las otras agrupaciones del modelo. (Goldman y Kane 2014). Además de ser los anclajes estructurales del mapa, estos cuatro grupos son también sus anclajes funcionales, en el sentido de que funcionan como las clases cohesivas, consensuadas y fundacionales de información a partir de las cuales se puede considerar el papel conceptual de los otros seis grupos.

<sup>d</sup> En el mapa de conceptos en grupo, la estructura se refiere a puntos y agrupaciones y la posición relativa que ocupan unos respecto a los otros en el mapa. La distancia entre puntos y agrupaciones puede usarse como un indicador estructural de la similitud conceptual; los elementos que aparecen más cerca unos de otros en el mapa tienden a tener una mayor similitud conceptual que con los elementos más alejados.

<sup>e</sup> En el mapa de conceptos en grupo, la relación funcional se refiere al grado cuantificable en que los elementos contenidos en una determinada agrupación se perciben como conceptualmente relacionados entre sí (relación externa) y consigo mismos (relación interna) según la frecuencia con que los participantes del grupo clasificaron los enunciados en uno u otro grupo durante la actividad de estructuración. En el Apéndice B se facilita información más detallada sobre el análisis funcional.

### 3.3 Estructuras intermedias y puentes

Al igual que con los anclajes, un examen en profundidad de los contenidos de los otros seis grupos (*Respuesta del microambiente a la inflamación, Respuesta de la red inflamatoria a la perturbación, Autorregulación de las redes biológicas, Espectro continuo de salud-enfermedad del paciente, Diagnóstico y estrategia terapéutica y Enfoque clínico en la desregulación*) revela la función específica de estas estructuras en la construcción del paradigma de la Medicina Biorreguladora de Sistemas. Las características de estos seis grupos pueden examinarse primero desde una perspectiva visual/espacialmente y luego desde la perspectiva de su contenido, lo que revela su diferenciación a nivel conceptual. Este examen puede validarse también metodológicamente.

Espacialmente, estas seis agrupaciones se localizan entre los anclajes, como se explicaba antes, la información en cada uno de estos grupos está relacionada con los conceptos de anclaje a lo largo de la línea conceptual relevante. La Respuesta del microambiente a la inflamación, por ejemplo, integra la fisiología de la inflamación con la regulación de la información a nivel “micro” o local en una descripción del ambiente en el que tiene lugar el inicio y la resolución de la inflamación. La Respuesta de la red inflamatoria a la perturbación indica los mecanismos de la inflamación con una descripción más detallada de los componentes sistémicos e informativos de este proceso fisiológico. En este contexto, los conceptos de orden molecular y moléculas reguladoras introducen la regulación de la información asociada a la inflamación a nivel de las redes.

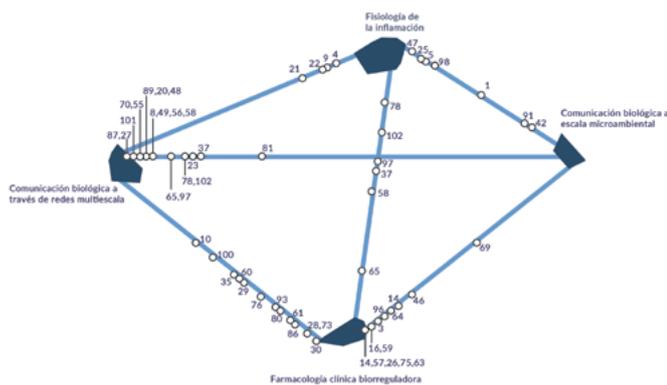
El Diagnóstico y estrategia terapéutica indica el uso práctico de la información a nivel “macro” o a nivel de red global en el diseño y la aplicación de medicamentos con propiedades biorreguladoras. Este grupo hace hincapié en el uso del diagnóstico en la Medicina Biorreguladora de Sistemas, de forma que se puedan evaluar e interpretar debidamente las redes de autorregulación para poder orientar eficazmente el tratamiento en el futuro. Los contenidos en esta zona del mapa hacen también hincapié en el uso de técnicas diagnósticas para ampliar nuestro conocimiento de la progresión de la enfermedad y facilitar con ello la toma de decisiones terapéuticas estratégicas. El Enfoque clínico en la desregulación identifica condiciones y patologías específicas para las que la Medicina Biorreguladora de Sistemas está bien equipada, aunque otros contenidos, sobre todo los relacionados con la toxicidad, pueden ser útiles para entender plenamente la relación entre la matriz extracelular y el contexto clínico.

El Espectro continuo de salud-enfermedad del paciente ocupa un lugar especial en el centro del mapa, donde se puede visualizar la intersección de los ejes de Procesos de resolución e

Información biológica. Esta agrupación aparece como el “nodo central” que personaliza el fundamento teórico del modelo y pone de relieve la orientación individualizada y orientada al paciente de la Medicina Biorreguladora de Sistemas. Ocupando el centro estructural del paradigma, las consideraciones del paciente identificadas en esta estructura incluyen factores que el médico debe considerar para optimizar la resolución, así como transmisores de información biológica crítica que el médico debe considerar también para mejorar el estado del paciente. Síntomas, progresión de la enfermedad, capacidades autorreguladoras y detección del estado inflamatorio puede considerarse todos ellos expresiones informativas del estado de salud de una persona que pueden usarse para personalizar el tratamiento.

Estas seis agrupaciones se representan como puentes conceptuales cuyos enunciados pueden utilizarse para analizar y expresar las relaciones o conexiones entre los anclajes y las dimensiones. Desde el punto de vista estructural, estos grupos ocupan una zona relativamente grande de mapa y, en conjunto, están menos poblados con enunciados que los anclajes. Una zona relativamente extensa que ocupan sugiere que los participantes percibieron una similitud considerable entre el conjunto de elementos contenidos en estas agrupaciones y el conjunto de elementos contenidos en sus respectivos anclajes adyacentes. En otras palabras, hubo menos consenso entre los participantes en torno al lugar conceptual que ocupan estas seis agrupaciones en el modelo de MBrS para poder ser utilizados independientemente de los anclajes; por el contrario, su valor en este enfoque se basa principalmente en su capacidad de generar coherencia entre las estructuras de anclaje y de construir puentes lógicos entre los elementos básicos de una forma que pueda tener una aplicación práctica en el contexto clínico. En consecuencia, nos referimos a estas seis agrupaciones como grupos intermedios.

En el espacio físico, la utilidad de un puente que conecta dos lugares puede medirse por la facilidad con que puede atravesarse de un extremo al otro. Igualmente, podemos considerar la solidez o utilidad de cada grupo intermedio en función de lo bien que sus enunciados expresan lógicamente las relaciones entre los anclajes. Un análisis funcional de las interacciones entre los enunciados de cada grupo intermedio es un medio de visualizar la eficacia con que cada grupo intermedio construye puentes con los anclajes. El grado en que el espacio entre cada anclaje está poblado de una manera relativamente uniforme con enunciados indica el grado en que el grupo intermedio funciona clara o complemente como un puente conceptual ([Figura 10](#)).



**Figura 10. Nuevo modelo conceptual de la Medicina Biorreguladora de Sistemas: Grupos intermedios.**

Los grupos intermedios están espacialmente situados entre las agrupaciones de anclaje y pueden describirse como puentes conceptuales que conectan sus respectivos anclajes vecinos. En la figura siguiente se muestran los enunciados de cada grupo intermedio y la posición que ocupan entre los correspondientes anclajes del grupo. La distancia de un enunciado con respecto a cada anclaje refleja la solidez relativa de la relación que los participantes perciben colectivamente entre ese enunciado en concreto y los anclajes vecinos. El grado en que el espacio (línea azul) entre cada anclaje está poblado de manera relativamente uniforme por enunciados puede indicar la eficacia con que el grupo intermedio actúa como puente conceptual entre los anclajes.

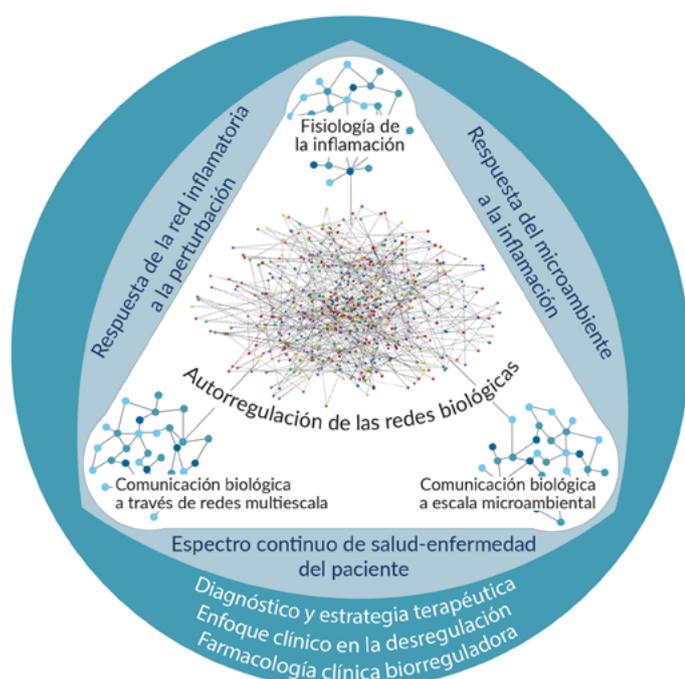
Las zonas que contienen más espacios vacíos o donde los enunciados están distribuidos de una manera menos uniforme entre los anclajes indican que los grupos intermedios pueden funcionar con menos eficacia como puentes conceptuales. Es importante señalar que los espacios vacíos pueden tener distintos significados dentro del modelo. En algunos casos, un espacio vacío puede indicar que se ha incluido menos información en el modelo para explicar con todo detalle la relación entre los anclajes. En otros casos, es posible que todavía no se disponga de información para construir puentes completos entre los anclajes, de manera que el espacio vacío puede indicar la existencia de oportunidades para centrar en ellas la atención de futuras investigaciones. Es también posible que los participantes no fueran capaces de percibir claramente la relación conceptual entre algunos anclajes.

Aunque se necesita seguir investigando para entender el significado de estos espacios vacíos en cada puente, la creación de una plataforma diagnóstica formal para la Medicina Biorreguladora de Sistemas probablemente ayudará a identificar y validar las relaciones entre sus elementos científicos y clínicos. El diagnóstico es también esencial para la toma de decisiones terapéuticas. La capacidad de evaluar los patrones autorreguladores de un paciente es crítica para determinar la combinación apropiada de tratamientos para

lograr la homeostasis. Aunque los patrones de citoquinas inflamatorias (Agustí y cols. 2012) y los modelos del estado alostático (Romero y cols. 2009) pueden proporcionar indicadores indirectos útiles para determinaciones en ausencia de un diagnóstico formal, es probable que los patrones genómicos (Mesko y cols. 2010) permitan definir mejor el estado de autorregulación de un paciente. La información derivada de los patrones genómicos podría llegar los espacios vacíos que indican la necesidad de aumentar el conocimiento de las bases científicas en lo que respecta a los anclajes conceptualmente más sólidos del modelo.

### 3.4 Relevancia clínica y principios globales

En conjunto, los componentes que integran el modelo de MBrS constituyen un enfoque holístico de la salud humana que podría tender puentes entre los retos que plantea la medicina actual y el logro de unos resultados óptimos para el paciente (Figura 11). El modelo se basa en tres principios globales en los que se basa la Medicina Biorreguladora de Sistemas para afrontar los retos que plantea el paradigma convencional.



**Figura 11. Modelo conceptual de aplicación clínica de la Medicina Biorreguladora de Sistemas.** El modelo se representa como una entidad unificada que consta de tres niveles integrados. El centro principal consta de cuatro agrupaciones de autorregulación (de color blanco), rodeados por un nivel de agrupaciones de desregulación (de color azul claro), a su vez rodeado por un último nivel de agrupaciones terapéuticas (de color azul oscuro). De esta forma, el modelo representa las claves fundamentales relevantes de la biología humana que dan lugar al cuadro clínico observado en los pacientes individuales. La evaluación correcta de este cuadro clínico orienta la toma de decisiones clínicas individualizadas que se basa en la causa subyacente de la enfermedad. Para una explicación detallada, véase la sección de Relevancia clínica y principios globales.

En primer lugar, la existencia de dimensiones en el modelo, junto con distintos grados de información biológica y los mecanismos de resolución considerados, explica la evolución temporal del estado de un paciente que es crítica

para la Medicina Biorreguladora de Sistemas. El modelo es proactivo en su enfoque del tratamiento de la enfermedad y hace hincapié en la anticipación y la promoción de la mejora del estado del paciente, sobre todo para atacar la causa subyacente de la enfermedad, en contraposición con un enfoque exclusivamente orientado al alivio de los síntomas. Mientras que muchos tratamientos convencionales se mantienen estáticos a pesar de los cambios en el estado del paciente, el modelo de MBrS anticipa los cambios en el fenotipo del paciente, lo que a su vez requiere una perspectiva dinámica de lo que está teniendo lugar a nivel de las redes micro y macro y la manera de lograr la resolución por medios internos y externos.

En segundo lugar, los medicamentos con propiedades biorreguladoras se diseñan expresamente para que sean multifocales, de manera que puedan actuar terapéuticamente sobre distintos objetivos biológicos al mismo tiempo. Este concepto de diseño se refleja más específicamente en el anclaje de Farmacología clínica biorreguladora, mientras que el fundamento científico que sustenta el enfoque multifocal se refleja por medio de las agrupaciones Enfoque clínico en la desregulación y Diagnóstico y estrategia terapéutica que construyen un puente entre el diseño de medicamentos y la fisiología de redes a los niveles de célula y sistema. En este sentido, el modelo de MBrS representa una alineación estratégica entre su enfoque orientado al diseño de medicamentos y sus fundamentos científicos y biológicos. La regulación de redes locales y sistémicas proporciona el fundamento fisiológico y la justificación para el diseño de medicamentos multifocales y multicomponente, con lo que se resuelven las limitaciones de la farmacología basada en moléculas únicas dirigidas a objetivos únicos que no tiene en cuenta la interconexión funcional entre los procesos de salud y enfermedad.

Por último, la centralidad estructural y funcional que ocupa el espectro continuo de salud-enfermedad del paciente en el modelo denota un hincapié en el individuo como organismo adaptativo y robusto en el contexto de un ambiente en continuo cambio que incluye enfermedades. El hecho de que este grupo esté relacionado funcionalmente de forma relativamente similar con todos los otros grupos del modelo respalda la visión de un estado de salud-enfermedad individual del paciente que se ve influido por las distintas vías (en este caso, agrupaciones conceptuales) implicadas en el refuerzo de la capacidad autorreguladora. Mientras que el paradigma convencional se orienta a la inhibición completa y lineal de las vías moleculares implicadas en la patología de la enfermedad, la Medicina Biorreguladora de Sistemas concibe la enfermedad como una entidad dinámica dentro de parámetros individuales de potencial. El modelo de MBrS pone de relieve la interconexión y las interdependencias entre el estado de salud del paciente y todos los demás elementos fisiológicos y terapéuticos del enfoque biorregulador. El tratamiento terapéutico de la misma enfermedad se puede modificar y ajustar fácilmente dependiendo de la naturaleza dinámica del proceso de la enfermedad y la respuesta del paciente al

tratamiento.

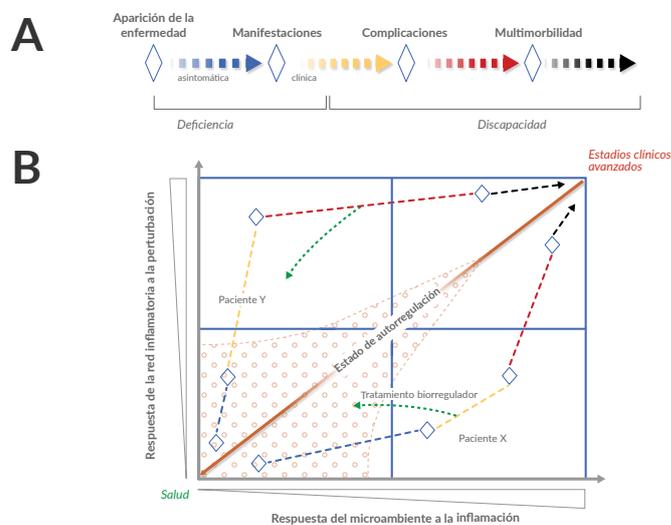
## 4. Aplicación clínica en la práctica

El modelo de MBrS y la interrelación entre los agrupaciones constituyen un sistema integral para evaluar a un paciente, determinar el espectro continuo de salud-enfermedad y formular la intervención óptima y necesaria. Es más, la Medicina Biorreguladora de Sistemas ofrece la posibilidad de hacer un seguimiento del progreso del paciente durante el tratamiento y, en consecuencia, ofrece al médico la posibilidad de modificar la prescripción a medida que mejora el paciente.

El eje de la Información biológica (Figura 9) puede utilizarse para dividir el modelo en dos secciones diferenciadas. Por encima de este eje, los enunciados y los grupos representan la fisiopatología que servirá como una manera de evaluar al paciente. Los enunciados y los grupos que quedan por debajo del eje de la Información biológica servirán como herramientas para diseñar la intervención biorreguladora. Desde una perspectiva más empírica, los diez grupos que emergen del modelo pueden considerarse también dentro de tres grupos temáticos (Figure 11). Las agrupaciones de autorregulación (Comunicación biológica a través de redes multiescala, Comunicación biológica a escala microambiental, Fisiología de la inflamación y Autorregulación de las redes biológicas) describen la autorregulación fisiológica de las redes biológicas y se centran en el papel de la inflamación como el “regulador principal” de la homeostasis de los tejidos. El contenido de los grupos de autorregulación insiste en la importancia de la comunicación biológica en la biología humana, tanto a escala local como microambiental en los tejidos, como sistemáticamente a través de redes multiescala que conectan todos los tejidos y órganos del cuerpo. Los grupos de desregulación (Respuesta de la red inflamatoria a la perturbación, Respuesta del microambiente a la inflamación y Espectro continuo de salud-enfermedad del paciente) describen la respuesta del cuerpo humano a la perturbación. El contenido de estos grupos insiste en la función de la respuesta inflamatoria como posible marcador indirecto del grado de desregulación de las redes biológicas cuando se producen perturbaciones. La inflamación que no se resuelve es indicativa de que la autorregulación no es capaz de superar la perturbación y, en consecuencia, se produce una alteración de la comunicación biológica a escala microambiental que causa cambios morfológicos en los tejidos. Como resultado de la interrelación entre la respuesta de la red inflamatoria y la respuesta microambiental a la inflamación, la enfermedad progresa a lo largo del espectro continuo de salud-enfermedad de manera diferente en cada paciente. Las agrupaciones terapéuticas (Diagnóstico y estrategia terapéutica, Enfoque clínico en la desregulación y Farmacología clínica biorreguladora) vinculan el estado autorregulador del paciente con la toma de decisiones clínicas. Mientras que el grupo Diagnóstico y estrategia terapéutica hace hincapié en un enfoque integrador para la

toma de decisiones clínicas en función de la evaluación de la capacidad autorreguladora de un paciente, el Enfoque clínico en la desregulación indica la necesidad de identificar las redes biológicas perturbadas como la causa subyacente de una enfermedad. El grupo Farmacología clínica biorreguladora describe las propiedades de los medicamentos que son más útiles en este contexto. El modelo sirve, por tanto, al médico como un enfoque integral y dinámico del paciente.

Como ejemplo: En la Figura 12 se describe una nueva conceptualización de la progresión de la enfermedad que integra información sobre el estado de autorregulación de dos pacientes hipotéticos (pacientes X e Y). El mapa del estado de la autorregulación de una persona a lo largo del tiempo permite visualizar la progresión de la enfermedad de manera individualizada. Esta visualización muestra zonas con una capacidad autorreguladora robusta (zona marcada, figura 12B) en contraposición con otras zonas en las que la capacidad autorreguladora está reducida. La estrategia propuesta por el modelo de MBrS sugiere que una intervención terapéutica debe tratar de “cambiar” el estado de autorregulación de un paciente a un estado de capacidad autorreguladora más favorable, en el que se pueda aplicar con más eficacia un tratamiento biorregulador para reforzar la autorregulación (paciente hipotético X). Se supone que, en casos más avanzados, puede que no sea posible alcanzar un estado de capacidad autorreguladora favorable (paciente hipotético Y). La intervención biorreguladora dependería de la posición del paciente en el mapa y, según cada caso individual, podría servir como tratamiento primario, secundario o complementario de un tratamiento supresor o sustitutivo. En el futuro, los patrones de redes moleculares que se establecerán mediante el uso de tecnologías ómicas podrán servir como un diagnóstico más objetivo para la elaboración de estos mapas del estado de la enfermedad. Estos patrones deberían permitir la identificación de las redes moleculares sobre las que habría que actuar y guiarían además la selección de una intervención terapéutica biorreguladora apropiada.



**Figura 12. La nueva conceptualización de la progresión de la enfermedad incorpora el estado de autorregulación del paciente.** La progresión de la enfermedad suele entenderse como el empeoramiento de una enfermedad a lo largo del tiempo. En 1980, la Organización Mundial de la Salud publicó la Clasificación Internacional de Deficiencias, Discapacidades y Minusvalías (CIDDM) con la finalidad de proporcionar una estructura ampliamente aceptada de las consecuencias de la enfermedad y sus implicaciones en la vida de los pacientes. Esta figura amplía dicho modelo con la incorporación de una conceptualización de la capacidad de autorregulación de dos pacientes.

**A. El concepto de progresión de la enfermedad adaptado del modelo de la CIDDM de la OMS de 1980. Los colores azul y negro indican estadios conceptuales de empeoramiento de la enfermedad y  $\diamond$  representa hitos principales entre estadios.** La línea discontinua indica que no existe un orden secuencial estricto entre los estadios o hitos y la estructura lineal se utiliza para mayor simplicidad.

**B. Conceptualización esquemática de la progresión de la enfermedad como un mapa con cuatro cuadrantes.** En el modelo de MBrS, esto se conoce como el Espectro continuo de salud-enfermedad del paciente. Las líneas discontinuas con flechas representan la progresión hipotética de la enfermedad en los pacientes X e Y. Al contrario que los conceptos lineales simplificados que se centran en la identificación de los estadios de la enfermedad en la toma de decisiones, el mapa de conceptos posiciona estos estadios en relación con los parámetros de desregulación representados por los ejes horizontal y vertical.

En el modelo de MBrS, los parámetros de la desregulación sistémica se conceptualizan como Respuesta de la red inflamatoria a la perturbación, y los parámetros de la desregulación local se conceptualizan como Respuesta del microambiente a la inflamación. El aumento de la desregulación se indica mediante líneas que se desplazan hacia arriba o hacia la derecha. Se sugiere que la relación entre estos dos parámetros de la desregulación define teóricamente el estado de autorregulación de un paciente. Para una explicación detallada, véase la sección de Aplicación clínica en la práctica.

## 5. Resumen y perspectivas futuras

Aunque todavía estamos en las etapas iniciales de este cambio de paradigma, los modelos conceptuales emergentes como el que presentamos en este White Paper prometen allanar el camino para el futuro de la Medicina Biorreguladora de Sistemas, amplían el conjunto de herramientas para una medicina eficaz con relación al costo, orientada al paciente y más capaz de ofrecer soluciones a los profesionales de salud con el fin de mejorar y modernizar el logro de unos resultados médicos óptimos. Paradigma actual en línea con descubrimientos y conceptos científicos innovadores. El enfoque biorregulador refuerza nuestra capacidad para afrontar la complejidad de las enfermedades que nos encontramos hoy en día y beneficia tanto a médicos como a pacientes al tratar de resolver enfermedades agudas y crónicas y evitar al mismo tiempo los efectos adversos de los tratamientos. De cara al futuro, las investigaciones en curso sobre la Biología de Sistemas prometen seguir reforzando el panorama científico de enfoques biorreguladores en la medicina. Los datos empíricos derivadas de la experiencia clínica y la creación de registros de pacientes seguirán validando su capacidad para resolver enfermedades crónicas. La Medicina Biorreguladora de Sistemas no resta importancia al valor innegable de la medicina actual; por el contrario, amplía el enfoque médico actual y contribuye a aumentar el conjunto de herramientas clínicas disponibles. Mientras que la medicina actual suele ser objeto de críticas por centrarse excesivamente en el alivio de los síntomas, el enfoque biorregulador reconoce el valor de los síntomas como una guía para entender mejor las capacidades autorreguladoras del paciente. La Medicina Biorreguladora de Sistemas refuerza la red autorreguladora como una forma de lograr la resolución, en lugar de comprometerla o interferir con ella por el interés de actuar sobre un factor de tensión específico.

La finalidad que perseguimos con la creación de este modelo fue identificar y definir las relaciones existentes entre los elementos científicos y clínicos de la Medicina Biorreguladora de Sistemas de una forma que pudiera iniciar y mantener una nueva transformación de la práctica orientada al paciente y, a su vez, conseguir mejoras en los resultados para el paciente. Aunque ya se han comentado las consecuencias prácticas y teóricas del modelo, todavía queda por comprobar su validez científica, su robustez y su eficacia en el contexto clínico. Por consiguiente, los pasos siguientes que deben darse para explotar el potencial que ofrece la MBrS y reforzar la medicina actual pasan por desarrollar técnicas diagnósticas formales y continuar con las investigaciones en las comunidades científicas y clínicas. Por ejemplo, la capacidad de medir las distintas redes implicadas en los procesos patológicos será un paso crítico para combatir la enfermedad a nivel de sistemas. El análisis del transcriptoma del genoma completo proporciona una herramienta analítica óptima para entender la cuantificación genómica de la progresión de la enfermedad y el estado de salud y enfermedad. Los mapas de enfermedad

basados en un transcriptoma de alta resolución permitirán identificar objetivos terapéuticos y orientarán el diagnóstico y el diseño de medicamentos, reforzando con ello el valor práctico de modelo de MBrS.

La integración futura de estas técnicas diagnósticas proporcionarán una imagen más detallada de la progresión de la enfermedad, con lo que se podrán ajustar las decisiones terapéuticas dependiendo de la posición del resultado de la intervención en el espectro continuo de salud-enfermedad. Los modelos de enfermedad entendidos como una red darán lugar a nuevos sistemas diagnósticos adaptados a tratamientos multifocales capaces de reflejar la complejidad de los sistemas con mayor precisión que el paradigma actual.

## 6. Bibliografía

Agoston V, Csermely P, Pongor S. 2005. Multiple weak hits confuse complex systems: A transcriptional regulatory network as an example. *Phys. Rev. E - Stat. Nonlinear, Soft Matter Phys.* 71(5):1–8

Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, et al. 2012. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in copd: A novel phenotype. *PLoS One.* 7(5):e37483

An G. 2008. Introduction of an agent-based multi-scale modular architecture for dynamic knowledge representation of acute inflammation. *Theor. Biol. Med. Model.* 5(1):11

Anderson P. 2013. Cerebrolysin: Positive Cognitive Effect in Vascular Dementia. *Medscape.* <http://www.medscape.com/viewarticle/778765>

Ariel A, Fredman G, Sun Y-P, Kantarci A, Van Dyke TE, et al. 2006. Apoptotic neutrophils and T cells sequester chemokines during immune response resolution through modulation of CCR5 expression. *Nat. Immunol.* 7(11):1209–16

Ashley EA, Butte AJ, Wheeler MT, Chen R, Klein TE, et al. 2010. Clinical assessment incorporating a personal genome. *Lancet.* 375(9725):1525–35

Baker M. 2005. In biomarkers we trust? *Nat. Biotechnol.* 23(3):297–304

Baldwin CM, Kroesen K, Trochim WM, Bell IR. 2004. Complementary and conventional medicine: a concept map. *BMC Complement. Altern. Med.* 4(1):2

Bannenberg GL. 2009. Resolvins: Current understanding and future potential in the control of inflammation. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 12(5):644–58

Becskei A, Serrano L. 2000. Engineering stability in gene networks by autoregulation. *Nature.* 405(6786):590–93

Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. 2007. ECM remodeling in hypertensive heart disease. *J. Clin. Invest.* 117(3):568–75

Bissell MJ, Rizki A, Mian IS. 2003. Tissue architecture: the ultimate regulator of breast epithelial function. *Curr. Opin. Cell Biol.* 15(6):753–62

Bodenheimer T, Chen E, Bennett HD. 2009. Confronting the growing burden of chronic disease: Can the U.S. health care workforce do the job? *Health Aff.* 28(1):64–74

Bordbar A, Feist AM, Usaite-Black R, Woodcock J, Palsson BO, Famili I. 2011. A multi-tissue type genome-scale metabolic network for analysis of whole-body systems physiology. *BMC Syst. Biol.* 5(1):180

Bousquet J, Anto J, Sterk P, Adcock I, Chung K, et al. 2011. Systems medicine and integrated care to combat chronic noncommunicable diseases. *Genome Med.* 3(7):43

Brazhnik P, De La Fuente A, Mendes P. 2002. Gene networks: How to put the function in genomics. *Trends Biotechnol.* 20(11):467–72

Broderick G, Craddock TJA. 2013. Systems biology of complex symptom profiles: Capturing interactivity across behavior, brain and immune regulation. *Brain. Behav. Immun.* 29:1–8

Buchman TG. 2002. The community of the self. *Nature.* 420(6912):246–51

Buckley CD. 2011. Why does chronic inflammation persist: An unexpected role for fibroblasts. *Immunol. Lett.* 138(1):12–14

Buckley CD, Pilling D, Lord JM, Akbar AN, Scheel-Toellner D, Salmon M. 2001. Fibroblasts regulate the switch from acute resolving to chronic persistent inflammation. *Trends Immunol.* 22(4):199–204

- Buijs RM, Scheer FA, Kreier F, Yi C, Bos N, et al. 2006. Chapter 20: Organization of circadian functions: interaction with the body. *Prog. Brain Res.* 153:341–60
- Burgess JK. 2009. The role of the extracellular matrix and specific growth factors in the regulation of inflammation and remodelling in asthma. *Pharmacol. Ther.* 122(1):19–29
- Burnstock G. 2009. Purinergic mechanosensory transduction and visceral pain. *Mol. Pain.* 5:69
- Buttle DJ. 2007. Factors controlling matrix turnover in health and disease. *Biochem. Soc. Trans.* 35(Pt 4):643–46
- Calabrese EJ. 2008. Hormesis and medicine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 66(5):594–617
- Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, et al. 2007a. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 56(7):1761–72
- Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, et al. 2007b. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia.* 50(11):2374–83
- Cartmell T, Ball C, Bristow AF, Mitchell D, Poole S. 2003. Endogenous interleukin-10 is required for the defervescence of fever evoked by local lipopolysaccharide-induced and *Staphylococcus aureus*-induced inflammation in rats. *J. Physiol.* 549(Pt 2):653–64
- Caruso C, Lio D, Cavallone L, Franceschi C. 2004. Aging, longevity, inflammation, and cancer. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1028:1–13
- Chen GY, Nuñez G. 2010. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat. Rev. Immunol.* 10(12):826–37
- Chen X, Liang H, Zhang J, Zen K, Zhang CY. 2012. Secreted microRNAs: A new form of intercellular communication. *Trends Cell Biol.* 22(3):125–32
- Christakis NA, Hidalgo CA, Blumm N, Barabási A-L. 2009. A dynamic network approach for the study of human phenotypes. *PLoS Comput. Biol.* 5:e1000353
- Cifre I, Sitges C, Fraiman D, Muñoz MA, Balenzuela P, et al. 2012. Disrupted Functional Connectivity of the Pain Network in Fibromyalgia. *Psychosom. Med.* 74(1):55–62
- Conterno L, Fava F, Viola R, Tuohy KM. 2011. Obesity and the gut microbiota: Does up-regulating colonic fermentation protect against obesity and metabolic disease? *Genes Nutr.* 6(3):241–60
- Corning PA. 1998. "The synergism hypothesis": On the concept of synergy and its role in the evolution of complex systems. *J. Soc. Evol. Syst.* 21(2):133–72
- Coventry BJ, Ashdown ML, Quinn MA, Markovic SN, Yatomi-Clarke SL, Robinson AP. 2009. CRP identifies homeostatic immune oscillations in cancer patients: a potential treatment targeting tool? *J. Transl. Med.* 7(1):102
- Crinnion WJ. 2000. Environmental medicine, Part 4: Pesticides - Biologically persistent and ubiquitous toxins. *Altern. Med. Rev.* 5(5):432–47
- Crippa L, Gasparri A, Sacchi A, Ferrero E, Curnis F, Corti A. 2008. Synergistic damage of tumor vessels with ultra low-dose endothelial-monocyte activating polypeptide-II and neovasculature-targeted tumor necrosis factor-?? *Cancer Res.* 68(4):1154–61
- Csermely P, Ágoston V, Pongor S. 2005. The efficiency of multi-target drugs: The network approach might help drug design. *Trends Pharmacol. Sci.* 26(4):178–82
- Cutolo M, Straub RH. 2008. Circadian rhythms in arthritis: Hormonal effects on the immune/inflammatory reaction. *Autoimmun. Rev.* 7(3):223–28

- De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, et al. 2011. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 127(3):773–86.e1–7
- De La Serre CB, Ellis CL, Lee J, Hartman AL, Rutledge JC, Raybould HE. 2010. Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 299(2):G440–48
- Del Sol A, Balling R, Hood L, Galas D. 2010. Diseases as network perturbations. *Curr. Opin. Biotechnol.* 21(4):566–71
- Dobrin R, Zhu J, Molony C, Argman C, Parrish ML, et al. 2009. Multi-tissue coexpression networks reveal unexpected subnetworks associated with disease. *Genome Biol.* 10(5):R55
- Droujinine IA, Perrimon N. 2013. Defining the interorgan communication network: systemic coordination of organismal cellular processes under homeostasis and localized stress. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 3(November):82
- Druzd D, Scheiermann C. 2013. Immunology. Some monocytes got rhythm. *Science.* 341(6153):1462–64
- Duffield JS, Hong S, Vaidya VS, Lu Y, Fredman G, et al. 2006. Resolvin D series and protectin D1 mitigate acute kidney injury. *J. Immunol.* 177(9):5902–11
- Dustin ML. 2012. Signaling at neuro/immune synapses. *J. Clin. Invest.* 122(4):1149–55
- Eddy DM, Schlessinger L. 2003. Validation of the Archimedes Diabetes Model. *Diabetes Care.* 26(11):3102–10
- Eltzschig HK, Eckle T. 2011. Ischemia and reperfusion—from mechanism to translation. *Nat. Med.* 17(11):1391–1401
- Erler JT, Linding R. 2010. Network-based drugs and biomarkers. *J. Pathol.* 220(2):290–96
- Etheridge A, Lee I, Hood L, Galas D, Wang K. 2011. Extracellular microRNA: A new source of biomarkers
- Everitt BS, Landau S, Leese M. 2009. *Cluster Analysis*. West Sussex, UK: Wiley. 4th ed.
- Eyerich K, Novak N. 2013. Immunology of atopic eczema: Overcoming the Th1/Th2 paradigm. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 68(8):974–82
- Ezerzer C, Dolgin M, Skovorodnikova J, Harris N. 2009. Chemokine receptor-derived peptides as multi-target drug leads for the treatment of inflammatory diseases. *Peptides.* 30(7):1296–1305
- Feil R, Fraga MF. 2012. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nat. Rev. Genet.* 13(2):97–109
- Fiebich BL, Knörle R, Appel K, Kammler T, Weiss G. 2011. Pharmacological studies in an herbal drug combination of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) and passion flower (*Passiflora incarnata*): In vitro and in vivo evidence of synergy between *Hypericum* and *Passiflora* in antidepressant pharmacological models. *Fitoterapia.* 82(3):474–80
- Filep JG. 2009. Lipid mediator interplay: Resolvin D1 attenuates inflammation evoked by glutathione-conjugated lipid peroxidation products. *Br. J. Pharmacol.* 158(4):1059–61
- Fleshner M. 2013. Stress-evoked sterile inflammation, danger associated molecular patterns (DAMPs), microbial associated molecular patterns (MAMPs) and the inflammasome. *Brain. Behav. Immun.* 27(1):1–7
- Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, et al. 2000. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 908:244–54
- Fredman G, Serhan CN. 2011. Specialized proresolving mediator targets for RvE1 and RvD1 in peripheral blood and mechanisms of resolution. *Biochem. J.* 437(2):185–97

- Freund A, Orjalo AV, Desprez PY, Campisi J. 2010. Inflammatory networks during cellular senescence: causes and consequences. *Trends Mol. Med.* 16(5):238–46
- Galoyan AA. 2012. *Brain Immune System Signal Molecules in Protection from Aerobic and Anaerobic Infections*, Vol. 6. New York, NY: Springe
- Genuis SJ. 2012. What's out there making us sick? *J. Environ. Public Health.* 2012:605137
- Gertsch J. 2011. Botanical drugs, synergy, and network pharmacology: Forth and back to intelligent mixtures. *Planta Med.* 77(11):1086–98
- Gilroy DW, Lawrence T, Perretti M, Rossi AG. 2004. Inflammatory resolution: new opportunities for drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* 3(5):401–16
- Goebel A, Buhner S, Schedel R, Lochs H, Sprotte G. 2008. Altered intestinal permeability in patients with primary fibromyalgia and in patients with complex regional pain syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 47(8):1223–27
- Goh K-I, Cusick ME, Valle D, Childs B, Vidal M, Barabási A-L. 2007. The human disease network. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104(21):8685–90
- Goldman AW, Kane M. 2014. Concept mapping and network analysis: An analytic approach to measure ties among constructs. *Eval. Program Plann.* 47:9–17
- Gostner JM, Wrulich OA, Jenny M, Fuchs D, Ueberall F. 2012. An update on the strategies in multicomponent activity monitoring within the phytopharmaceutical field. *BMC Complement. Altern. Med.* 12(1):18
- Greisman LA, Mackowiak PA. 2002. Fever: beneficial and detrimental effects of antipyretics. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 15(3):241–45
- Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. 2010. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell.* 140(6):883–99
- Gross CG. 1998. Claude Bernard and the Constancy of the Internal Environment. *Neurosci.* 4(5):380–85
- Gutiérrez J, St Laurent G, Urcuqui-Inchima S. 2010. Propagation of kinetic uncertainties through a canonical topology of the TLR4 signaling network in different regions of biochemical reaction space. *Theor. Biol. Med. Model.* 7(1):7
- Heinle H, Tober C, Zhang D, Jäggi R, Kuebler WM. 2010. The low-dose combination preparation Vertigoheel activates cyclic nucleotide pathways and stimulates vasorelaxation. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 46(1):23–35
- Hellmann J, Tang Y, Spite M. 2012. Proresolving lipid mediators and diabetic wound healing. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* 19(2):104–8
- Hood L, Flores M. 2012. A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: Predictive, preventive, personalized and participatory. *N. Biotechnol.* 29(6):613–24
- Hood L, Heath JR, Phelps ME, Lin B. 2004. Systems biology and new technologies enable predictive and preventative medicine. *Science.* 306(5696):640–43
- Huang S, Ingber DE. 2006. A non-genetic basis for cancer progression and metastasis: self-organizing attractors in cell regulatory networks. *Breast Dis.* 26:27–54
- Hunter P, Robbins P, Noble D. 2002. The IUPS human physiome project. *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.* 445(1):1–9
- Hwang D, Lee IY, Yoo H, Gehlenborg N, Cho J-H, et al. 2009. A systems approach to prion disease. *Mol. Syst. Biol.* 5:252
- Imitola J, Raddassi K, Park KI, Mueller F-J, Nieto M, et al. 2004. Directed migration of neural stem cells to sites of CNS injury by the stromal cell-derived factor 1alpha/CXC chemokine receptor 4 pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101(52):18117–22

- Iozzo R V, Sanderson RD. 2011. *Proteoglycans in cancer biology, tumour microenvironment and angiogenesis*. *J. Cell. Mol. Med.* 15(5):1013–31
- Jangi M, Boutz PL, Paul P, Sharp PA. 2014. *Rbfox2 controls autoregulation in RNA-binding protein networks*. *Genes Dev.* 28(6):637–51
- Julio-Pieper M, Flor PJ, Dinan TG, Cryan JF. 2011. *Exciting times beyond the brain: metabotropic glutamate receptors in peripheral and non-neural tissues*. *Pharmacol. Rev.* 63(1):35–58
- Kagan JM, Kane M, Quinlan KM, Rosas S, Trochim WMK. 2009. *Developing a conceptual framework for an evaluation system for the NIAID HIV/AIDS clinical trials networks*. *Health Res. Policy Syst.* 7:12
- Kane M, Trochim WMK. 2007. *Concept mapping for planning and evaluation*. Thousand Oak, CA: Sage Publications
- Kane M, Trochim WM. 2009. *Concept Mapping for Applied Social Research*. In *The Sage Handbook of Applied Social Research*, eds. L Bickman, DJ Rog, pp. 435–74. Thousand Oaks: Sage Publications. 2nd ed.
- Kaplan W, Wirtz V, Mantel-Teeuwisse A, Stolk P, Duthey B, Laing R. 2013. *Priority Medicines for Europe and the World Update Report, 2013*. Geneva
- Kapranov P, St. Laurent G. 2012. *Genomic “dark matter”: Implications for understanding human disease mechanisms, diagnostics, and cures*. *Front. Genet.* 3(MAY):95
- Kar S, Subbaram S, Carrico PM, Melendez JA. 2010. *Redox-control of matrix metalloproteinase-1: A critical link between free radicals, matrix remodeling and degenerative disease*. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 174(3):299–306
- Kashihara N, Haruna Y, Kondeti VK, Kanwar YS. 2010. *Oxidative stress in diabetic nephropathy*. *Curr. Med. Chem.* 17(34):4256–69
- Kataru RP, Jung K, Jang C, Yang H, Schwendener RA, et al. 2009. *Critical role of CD11b+ macrophages and VEGF in inflammatory lymphangiogenesis, antigen clearance, and inflammation resolution*. *Blood.* 113(22):5650–59
- Kielbasa SM, Vingron M. 2008. *Transcriptional autoregulatory loops are highly conserved in vertebrate evolution*. *PLoS One.* 3(9):e3210
- Kiger AA, Jones DL, Schulz C, Rogers MB, Fuller MT. 2001. *Stem cell self-renewal specified by JAK-STAT activation in response to a support cell cue*. *Science.* 294(5551):2542–45
- Kitano H. 2004. *Biological robustness*. *Nat. Rev. Genet.* 5(11):826–37
- Kitano H. 2007a. *Towards a theory of biological robustness*. *Mol. Syst. Biol.* 3(137):137
- Kitano H. 2007b. *Biological robustness in complex host-pathogen systems*. *Prog. Drug Res.* 64(239):239–63
- Kitano H, Oda K, Kimura T, Matsuoka Y, Csete M, et al. 2004. *Metabolic syndrome and robustness tradeoffs*. *Diabetes.* 53(suppl 3):S6–15
- Klee P, Allagnat F, Pontes H, Cederroth M, Charollais A, et al. 2011. *Connexins protect mouse pancreatic  $\beta$  cells against apoptosis*. *J. Clin. Invest.* 121(12):4870–79
- Knox SS. 2010. *From “omics” to complex disease: a systems biology approach to gene-environment interactions in cancer*. *Cancer Cell Int.* 10(1):11
- Kong DX, Li XJ, Zhang HY. 2009. *Where is the hope for drug discovery? Let history tell the future* *Drug Discov. Today.* 14(3-4):115-9.
- Kruskal JB. 1964. *Nonmetric multidimensional scaling: A numerical method*. *Psychometrika.* 29(2):115–29
- Kuepfer L. 2010. *Towards whole-body systems physiology*. *Mol. Syst. Biol.* 6:409

- Kyriakis JM, Avruch J. 2012. Mammalian MAPK Signal Transduction Pathways Activated by Stress and Inflammation: A 10-Year Update. *Physiol. Rev.* 92(2):689–737
- Lamia KA, Storch K-F, Weitz CJ. 2008. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105(39):15172–77
- Langevin HM. 2006. Connective tissue: A body-wide signaling network? *Med. Hypotheses.* 66(6):1074–77
- Lax S, Hou TZ, Jenkinson E, Salmon M, MacFadyen JR, et al. 2007. CD248/Endosialin is dynamically expressed on a subset of stromal cells during lymphoid tissue development, splenic remodeling and repair. *FEBS Lett.* 581(18):3550–56
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. 1998. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 279(15):1200–1205
- Lee D-S, Park J, Kay KA, Christakis NA, Oltvai ZN, Barabási A-L. 2008. The implications of human metabolic network topology for disease comorbidity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105(29):9880–85
- Lee TI, Young RA. 2013. Transcriptional regulation and its misregulation in disease. *Cell.* 152(6):1237–51
- Levinson DR. 2010. Adverse Events in Hospitals: National Incidence Among Medicare Beneficiaries
- Li S, Sun Y, Liang CP, Thorp EB, Han S, et al. 2009. Defective phagocytosis of apoptotic cells by macrophages in atherosclerotic lesions of ob/ob mice and reversal by a fish oil diet. *Circ. Res.* 105(11):1072–82
- Li S, Zhang B, Zhang N. 2011. Network target for screening synergistic drug combinations with application to traditional Chinese medicine. *BMC Syst. Biol.* 5 Suppl 1(Suppl 1):S10
- Lila MA. 2007. From beans to berries and beyond: Teamwork between plant chemicals for protection of optimal human health. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1114:372–80
- Loscalzo J, Kohane I, Barabasi A-L. 2007. Human disease classification in the postgenomic era: a complex systems approach to human pathobiology. *Mol. Syst. Biol.* 3:124
- Maes M, Leunis JC. 2008. Normalization of leaky gut in chronic fatigue syndrome (CFS) is accompanied by a clinical improvement: Effects of age, duration of illness and the translocation of LPS from gram-negative bacteria. *Neuroendocrinol. Lett.* 29(6):902–10
- Martins V, Valença SS, Farias-Filho FA, Molinaro R, Simões RL, et al. 2009. ATLa, an aspirin-triggered lipoxin A4 synthetic analog, prevents the inflammatory and fibrotic effects of bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *J. Immunol.* 182(9):5374–81
- Masliah E, Díez-Tejedor E. 2012. The pharmacology of neurotrophic treatment with cerebrolysin: Brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders. *Drugs of Today.* 48(SUPPL. A):3–24
- Mattson MP. 2008. Hormesis defined. *Ageing Res. Rev.* 7(1):1–7
- Matzinger P. 2002. The danger model: a renewed sense of self. *Science.* 296(5566):301–5
- Medzhitov R. 2008. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* 454(7203):428–35
- Medzhitov R. 2010. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell.* 140(6):771–76
- Medzhitov R, Schneider DS, Soares MP. 2012. Disease Tolerance as a Defense Strategy. *Science (80-. ).* 335(6071):936–41
- Merched AJ, Ko K, Gotlinger KH, Serhan CN, Chan L. 2008. Atherosclerosis: evidence for impairment of resolution of vascular inflammation governed by specific lipid mediators. *FASEB J.* 22(10):3595–3606

- Mesko B, Poliska S, Szegedi A, Szekanez Z, Palatka K, et al. 2010. Peripheral blood gene expression patterns discriminate among chronic inflammatory diseases and healthy controls and identify novel targets. *BMC Med. Genomics*. 3(1):15
- Nakada D, Levi BP, Morrison SJ. 2011. Integrating Physiological Regulation with Stem Cell and Tissue Homeostasis. *Neuron*. 70(4):703–18
- Nathan C. 2002. Points of control in inflammation. *Nature*. 420(6917):846–52
- Nathan C, Ding A. 2010. Nonresolving inflammation. *Cell*. 140(6):871–82
- National Institutes of Health. 2006. *Regenerative Medicine*. Bethesda
- Nelson CM, Bissell MJ. 2006. Of extracellular matrix, scaffolds, and signaling: tissue architecture regulates development, homeostasis, and cancer. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 22:287–309
- Otmishi P, Gordon J, El-Oshar S, Li H, Guardiola J, et al. 2008. Neuroimmune interaction in inflammatory diseases. *Clin. Med. Circ. Respirat. Pulm. Med.* 2:35–44
- PacificBiosciences. 2011. *The New Biology*. <https://www.youtube.com/watch?v=sJTQD6E3IH4>
- Pakdaman MN, Corry DB, Luong A. 2011. Fungi Linking the Pathophysiology of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Allergic Asthma. *Immunol. Invest.* 40(7-8):767–85
- Pant H, Macardle P. 2014. CD8(+) T cells implicated in the pathogenesis of allergic fungal rhinosinusitis. *Allergy Rhinol. (Providence)*. 5(3):146–56
- Papatriantafyllou M. 2011. Immune regulation: Immune response to tissue stress. *Nat. Rev. Immunol.* 12(1):1–1
- Peiris TH, Oviedo NJ. 2013. Gap junction proteins: Master regulators of the planarian stem cell response to tissue maintenance and injury. *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.* 1828(1):109–17
- Pellettieri J, Sánchez Alvarado A. 2007. Cell turnover and adult tissue homeostasis: from humans to planarians. *Annu. Rev. Genet.* 41:83–105
- Pérez-García S, Juarranz Y, Carrión M, Gutiérrez-Cañas I, Margioris A, et al. 2011. Mapping the CRF-urocortins system in human osteoarthritic and rheumatoid synovial fibroblasts: Effect of vasoactive intestinal peptide. *J. Cell. Physiol.* 226(12):3261–69
- Perretti M, Dalli J. 2009. Exploiting the Annexin A1 pathway for the development of novel anti-inflammatory therapeutics. *Br. J. Pharmacol.* 158(4):936–46
- Pimenta F, Abreu AC, Simões LC, Simões M. 2014. What should be considered in the treatment of bacterial infections by multi-drug therapies: a mathematical perspective? *Drug Resist. Updat.* 17(3):51–63
- Raison CL, Capuron L, Miller AH. 2006. Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 27(1):24–31
- Raskin I, Ribnicky DM, Komarnytsky S, Ilic N, Poulev A, et al. 2002. Plants and human health in the twenty-first century. *Trends Biotechnol.* 20(12):522–31
- Rau F, Freyermuth F, Fugier C, Villemin J-P, Fischer M-C, et al. 2011. Misregulation of miR-1 processing is associated with heart defects in myotonic dystrophy. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 18(7):840–45
- Recchiuti A, Krishnamoorthy S, Fredman G, Chiang N, Serhan CN. 2011. MicroRNAs in resolution of acute inflammation: identification of novel resolvin D1-miRNA circuits. *FASEB J.* 25(2):544–60
- Ridker PM. 2009. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: Scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT). *J. Thromb. Haemost.* 7(SUPPL. 1):332–39

- Robinson DS. 2000. Th-2 cytokines in allergic disease. *Br. Med. Bull.* 56(4):956–68
- Rock KL, Kono H. 2008. The inflammatory response to cell death. *Annu. Rev. Pathol.* 3:99–126
- Rogerio AP, Haworth O, Croze R, Oh SF, Uddin M, et al. 2012. Resolvin D1 and aspirin-triggered resolvin D1 promote resolution of allergic airways responses. *J. Immunol.* 189(4):1983–91
- Romero LM, Dickens MJ, Cyr NE. 2009. The reactive scope model - A new model integrating homeostasis, allostasis, and stress. *Horm. Behav.* 55(3):375–89
- Rosas SR, Kane M. 2012. Quality and rigor of the concept mapping methodology: A pooled study analysis. *Eval. Program Plann.* 35(2):236–45
- Sakaguchi S, Powrie F, Ransohoff RM. 2012. Re-establishing immunological self-tolerance in autoimmune disease. *Nat. Med.* 18(4):630–630
- Sansonetti PJ. 2011. To be or not to be a pathogen: that is the mucosally relevant question. *Mucosal Immunol.* 4(1):8–14
- Scadden DT. 2006. The stem-cell niche as an entity of action. *Nature.* 441(7097):1075–79
- Schadt EE. 2009. Molecular networks as sensors and drivers of common human diseases. *Nature.* 461(7261):218–23
- Schnack C, Hellrung A, Seilheimer B, Burmeister Y, von Arnim C, et al. 2011. A multicomponent drug targets the mechanisms related to Alzheimer disease: an in vitro assessment. *Neuroscience. online.* Washington, DC: Society for Neuroscience
- Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. 2011. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 331(6024):1565–70
- Schultz GS, Davidson JM, Kirsner RS, Bornstein P, Herman IM. 2011. Dynamic reciprocity in the wound microenvironment
- Serhan CN. 2010. Novel lipid mediators and resolution mechanisms in acute inflammation: to resolve or not? *Am. J. Pathol.* 177(4):1576–91
- Serhan CN. 2011. The resolution of inflammation: the devil in the flask and in the details. *FASEB J.* 25(5):1441–48
- Serhan CN, Brain SD, Buckley CD, Gilroy DW, Haslett C, et al. 2007. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *FASEB J.* 21(2):325–32
- Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. 2008. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat. Rev. Immunol.* 8(5):349–61
- Serhan CN, Gotlinger K, Hong S, Arita M. 2004. Resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators, and their aspirin-triggered endogenous epimers: an overview of their protective roles in catabasis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 73(3-4):155–72
- Serhan CN, Hong S, Gronert K, Colgan SP, Devchand PR, et al. 2002. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J. Exp. Med.* 196(8):1025–37
- Serhan CN, Savill J. 2005. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat. Immunol.* 6(12):1191–97
- Serhan CN, Yang R, Martinod K, Kasuga K, Pillai PS, et al. 2009. Maresins: novel macrophage mediators with potent antiinflammatory and proresolving actions. *J. Exp. Med.* 206(1):15–23
- Sharma VK, Vouros P, Glick J. 2011. Mass spectrometric based analysis, characterization and applications of circulating cell free DNA isolated from human body fluids. *Int. J. Mass Spectrom.* 304(2-3):172–83

- Singh SR, Zheng Z, Wang H, Oh SW, Chen X, Hou SX. 2010. Competitiveness for the niche and mutual dependence of the germline and somatic stem cells in the *Drosophila* testis are regulated by the JAK/STAT signaling. *J. Cell. Physiol.* 223(2):500–510
- Slominski A, Wortsman J, Tuckey RC, Paus R. 2007. Differential expression of HPA axis homolog in the skin. *Mol. Cell. Endocrinol.* 265-266(SUPPL.):143–49
- Sorokin L. 2010. The impact of the extracellular matrix on inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 10(10):712–23
- Springer TA, Dustin ML. 2012. Integrin inside-out signaling and the immunological synapse. *Curr. Opin. Cell Biol.* 24(1):107–15
- St. Laurent G, Faghihi MA, Wahlestedt C. 2009. Non-coding RNA transcripts: Sensors of neuronal stress, modulators of synaptic plasticity, and agents of change in the onset of Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 466(2):81–88
- St. Laurent G, Savva YA, Kapranov P. 2012. Dark matter RNA: An intelligent scaffold for the dynamic regulation of the nuclear information landscape. *Front. Genet.* 3(APR):57
- Sugimura T, Fujimoto T, Motoyama H, Maruoka T, Korematu S, et al. 1994. Risks of antipyretics in young children with fever due to infectious disease. *Acta Paediatr. Jpn.* 36(4):375–78
- Suthram S, Dudley JT, Chiang AP, Chen R, Hastie TJ, Butte AJ. 2010. Network-based elucidation of human disease similarities reveals common functional modules enriched for pluripotent drug targets. *PLoS Comput. Biol.* 6(2):e1000662
- Tabas I. 2010. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nat. Rev. Immunol.* 10(1):36–46
- Thoits PA. 2010. Stress and health: major findings and policy implications. *J. Health Soc. Behav.* 51 Suppl(1\_suppl):S41–53
- Tieu DD, Kern RC, Schleimer RP. 2009. Alterations in epithelial barrier function and host defense responses in chronic rhinosinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 124(1):37–42
- Torres AR. 2003. Is fever suppression involved in the etiology of autism and neurodevelopmental disorders? *BMC Pediatr.* 3:9
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. 2006. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 444(7122):1027–31
- Vacek TP, Vacek JC, Tyagi SC. 2012. Mitochondrial mitophagic mechanisms of myocardial matrix metabolism and remodelling. *Arch. Physiol. Biochem.* 118(1):31–42
- Valledor AF, Comalada M, Santamaría-Babi LF, Lloberas J, Celada A. 2010. Macrophage Proinflammatory Activation and Deactivation. A Question of Balance. *Adv. Immunol.* 108(C):1–20
- Van Bruaene N, Pérez-Novo CA, Basinski TM, Van Zele T, Holtappels G, et al. 2008. T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 121(6):1435–41, 1441.e1–3
- Vasto S, Candore G, Balistreri CR, Caruso M, Colonna-Romano G, et al. 2007. Inflammatory networks in ageing, age-related diseases and longevity. *Mech. Ageing Dev.* 128(1):83–91
- Vidal M, Cusick ME, Barabási A-L. 2011. Interactome networks and human disease. *Cell.* 144(6):986–98
- Wagner H. 2011. Synergy research: Approaching a new generation of phytopharmaceuticals. *Fitoterapia.* 82(1):34–37
- Wang E-T, Zheng Y, Liu P-F, Guo L-J. 2014. Eosinophilic chronic rhinosinusitis in East Asians. *World J. Clin. cases.* 2(12):873–82
- Wang Y, Han G, Chen Y, Wang K, Liu G, et al. 2013. Protective role of tumor necrosis factor (TNF) receptors in chronic intestinal inflammation: TNFR1 ablation boosts systemic inflammatory response. *Lab. Invest.* 93(9):1024–35

- Wapinski O, Chang HY. 2011. Long noncoding RNAs and human disease *Trends Cell Biol.*;21(6):354-61
- Weinhold B. 2012. More chemicals show epigenetic effects across generations. *Environ. Health Perspect.* 120(6):A228
- Wermeling F, Anthony RM, Brombacher F, Ravetch J V. 2013. Acute inflammation primes myeloid effector cells for anti-inflammatory STAT6 signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110(33):13487-91
- WHO. 2015. World health report. Introduction and Overview. World Health Organization, Programmes. <http://www.who.int/whr/2008/overview/en/index1.html>
- Widgerow AD. 2012. Cellular resolution of inflammation-catabasis. *Wound Repair Regen.* 20(1):2-7
- Xiao C, Puddicombe SM, Field S, Haywood J, Broughton-Head V, et al. 2011. Defective epithelial barrier function in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 128(3):549-56.e1-12
- Xu R, Boudreau A, Bissell MJ. 2009. Tissue architecture and function: Dynamic reciprocity via extra- and intra-cellular matrices
- Yang K, Bai H, Ouyang Q, Lai L, Tang C. 2008. Finding multiple target optimal intervention in disease-related molecular network. *Mol. Syst. Biol.* 4:228
- Yang X. 2010. A wheel of time: The circadian clock, nuclear receptors, and physiology. *Genes Dev.* 24(8):741-47
- Ye D, Guo S, Al-Sadi R, Ma TY. 2011. MicroRNA regulation of intestinal epithelial tight junction permeability. *Gastroenterology.* 141(4):1323-33
- Zadran S, Remacle F, Levine RD. 2013. miRNA and mRNA cancer signatures determined by analysis of expression levels in large cohorts of patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110(47):19160-65
- Zannad F, Pitt B. 2009. Biomarkers of Extracellular Matrix Turnover. *Heart Fail. Clin.* 5(4):589-99
- Zauber H, Mosler S, Heßberg A von, Schulze WX. 2012. Dynamics of salivary proteins and metabolites during extreme endurance sports - a case study. *Proteomics.* 12(13):2221-35
- Zimmermann GR, Lehár J, Keith CT. 2007. Multi-target therapeutics: when the whole is greater than the sum of the parts. *Drug Discov. Today.* 12(1-2):34-42

## 7. Apéndices

### 7.1 Apéndice A: Enunciados en cada agrupación o grupo

#### Grupo o agrupación 1: Respuesta del microambiente a la inflamación

- 1 La matriz extracelular está implicada en el inicio y la resolución de la respuesta inflamatoria.
- 5 Un sistema linfático activo que favorezca el drenaje linfático y la migración celular es esencial para la resolución de la inflamación.
- 25 La detección de perfiles de mediadores inflamatorios en un paciente podría ayudar a identificar y localizar bloqueos en la resolución y patologías subyacentes.
- 42 La comunicación entre una célula y su microambiente es bidireccional y constituye la base del control homeostático de muchos tejidos.
- 47 El tratamiento de una gran diversidad de trastornos humanos podría mejorarse con la estimulación u optimización del proceso de resolución de la inflamación de forma individualizada en cada paciente.
- 91 La red global de autorregulación, incluidas las señales procedentes de las vías neuronales y hormonales, influye en la forma y la función global de la matriz extracelular.
- 98 Las reacciones inflamatorias ocurren a menudo en microambientes diferenciados que están constituidos por células específicas de un tejido (fibroblastos, células endoteliales y macrófagos) y los componentes altamente especializados de su matriz extracelular (MEC).

#### Grupo o agrupación 2: Comunicación biológica a escala microambiental

- 39 La matriz extracelular forma parte de la sinapsis inmunológica que ocurre en el microambiente de la célula entre antígenos y células presentadoras de antígenos.
- 62 La matriz extracelular, el citoesqueleto intracelular y la matriz nuclear están directamente interconectados por medio de una cadena de moléculas de uso común.
- 66 La matriz extracelular está implicada en la progresión de casi cualquier enfermedad crónica, sobre todo en enfermedades fibróticas, la mayor parte de los tumores

sólidos, artritis, osteoporosis, EPOC y enfisema.

- 67 Una degradación excesiva de los componentes de la MEC asociada a una concentración alterada de especies reactivas de oxígeno (ERO) puede producir la modificación de distintas redes moleculares en los tejidos y la consiguiente patología.
- 68 La matriz extracelular conecta las señales enviadas por el microambiente (p. ej., neuronales, hormonales, bioquímicas y biofísicas) al citoplasma y seguidamente al núcleo, con lo que actúa así directamente en los patrones de transcripción.
- 79 Las toxinas ambientales y los productos de desecho metabólicos pueden acumularse en la matriz extracelular y causar enfermedades.

#### Grupo o agrupación 3: Fisiología de la inflamación

- 2 Las vías y los mecanismos inflamatorios locales del organismo se ven reflejados en la inflamación sistémica, que es uno de los mecanismos patológicos subyacentes de muchas enfermedades.
- 6 La presencia de inflamación junto con unos mecanismos inadecuados o suprimidos para su resolución normal y la persistencia de una inflamación de bajo grado como resultado de la incapacidad de organizar una respuesta inflamatoria adecuada son las principales causas de muchas enfermedades.
- 15 La inflamación crónica produce con frecuencia daños, formación de tejido cicatricial y fibrosis en los tejidos.
- 17 La inflamación forma parte de la respuesta inmunológica, que puede estar desencadenada por estímulos exógenos y endógenos en ambientes no estériles o estériles.
- 36 La inflamación aguda favorece la eliminación del tejido dañado.
- 41 El equilibrio de factores proinflamatorios y antiinflamatorios, incluidas las señales externas, determina el estado inflamatorio.
- 43 La finalidad de cualquier respuesta inflamatoria aguda es eliminar las perturbaciones que están interfiriendo con las condiciones normales y restaurar así la funcionalidad y la homeodinámica/homeostasis en el tejido.
- 50 Los mecanismos fisiológicos de la inflamación son

necesarios para mantener la salud y pasar del estado de enfermedad a un estado homeostático de salud.

resuelven la inflamación.

52 La resolución de la inflamación tiene lugar a través de distintas moléculas y vías endógenas antiinflamatorias y pro-resolución.

74 La inflamación que se suprime durante su proceso normal o que no se resuelve causa o contribuye a estados patológicos.

83 La inflamación está regulada por una serie de moléculas y persiste cuando falla o se pierde un componente de la vía de señalización compleja.

84 Una respuesta inflamatoria aguda es una respuesta adaptativa que no debe bloquearse y posiblemente tampoco iniciarse para inducir su resolución y restaurar la homeodinámica/homeostasis en un tejido.

88 El resultado ideal de la inflamación aguda es la resolución completa.

94 Existen muchos posibles desencadenantes diferentes de la inflamación además del daño y la infección, como la desregulación de metabolismo celular, la hiperpermeabilidad de las barreras de las mucosas y las alteraciones de la matriz extracelular.

95 Algunas funciones fisiológicas (como el recambio de células epiteliales en el tracto intestinal para el mantenimiento de la integridad de las barreras) dependen de un nivel constitutivo de señales inflamatorias.

#### **Grupo o agrupación 4: Respuesta de la red inflamatoria a la perturbación**

4 La inflamación tiene diversos fines fisiológicos y está inducida por factores de estrés tanto exógenos como endógenos que se liberan cuando se produce daño, tensión o disfunción de los tejidos.

19 La pérdida de orden molecular en la célula desencadena la inflamación.

21 El tejido con capacidad funcional de autorregulación induce una respuesta de inflamación aguda cuando se pierde el orden molecular en un esfuerzo por restaurar y mantener el orden en el sistema.

22 El cuerpo humano tiene la capacidad de sintetizar y controlar moléculas reguladoras que favorecen o

#### **Grupo o agrupación 5: Enfoque clínico en la desregulación**

3 Las enfermedades atópicas, como ejemplos de rigidez regulatoria de Th2, son un buen candidato para una intervención biorreguladora, debido a que actualmente solo se dispone de soluciones médicas sintomáticas.

9 La Medicina Biorreguladora de Sistemas refuerza el sistema autorregulador del organismo, con lo que desencadena mediadores y mecanismos inflamatorios endógenos que optimizan la evolución (en el tiempo) de la resolución de la inflamación.

14 La evaluación de una enfermedad dentro del espectro continuo de salud-enfermedad es una herramienta importante para la Medicina Biorreguladora de Sistemas con el fin de diseñar el tratamiento y el seguimiento.

16 Cuando algunas enfermedades congénitas y enfermedades en las que la falla orgánica y el daño tisular han llegado a un punto en el que ya no se puede restablecer la autorregulación, se puede seguir usando la Medicina Biorreguladora de Sistemas para tratar los síntomas y prevenir secuelas, en lugar de como único tratamiento.

26 La diversidad de vías y moléculas implicadas en la respuesta compleja a la inflamación sugiere la necesidad de medicamentos multifocales y multicomponente.

46 Los síndromes somáticos funcionales, como rinitis, fibromialgia y síndrome de fatiga crónica, comparten a menudo bloqueos similares de la autorregulación.

57 Las enfermedades crónicas asociadas a la edad podrían tratarse mejor con un enfoque multifocal.

59 La estrategia de tratamiento dependerá de la posición individual del paciente en el espectro continuo de salud-enfermedad, junto con los factores de estrés identificados.

63 La Medicina Biorreguladora de Sistemas puede servir como tratamiento adyuvante para reducir la polimedicación, conseguir un alivio eficaz y seguro de los síntomas y prevenir la iatrogenia en cascada.

64 Los síndromes somáticos funcionales son objetivos excelentes para la Medicina Biorreguladora de Sistemas

- debido a su fisiopatología de redes multifactoriales y la ausencia de soluciones médicas eficaces en la actualidad.
- 69 Numerosas enfermedades, como asma, rinosinusitis crónica, eccema atópico, síndrome de fatiga crónica y síndrome de fibromialgia se ven todas ellas influidas por una brecha en la integridad de las membranas epiteliales.
- 75 Cuando se tratan estados de intensa rigidez reguladora sin conseguir una restauración adecuada y puntual de la regulación, se necesita un programa terapéutico más exhaustivo para eliminar todos los factores estresantes y los bloqueos de la autorregulación/compensación y para administrar los ciclos adecuados de medicamentos biorreguladores.
- 96 El tratamiento de las enfermedades crónicas debe avanzar a una asistencia integral, multimodal y holística y a unos enfoques con múltiples escalas y múltiples niveles.
- Grupos o agrupaciones 6: Farmacología clínica biorreguladora**
- 7 Los medicamentos multicomponente o multisistema, en dosis bajas y preferiblemente de origen natural, son una buena opción para el enfoque de la medicina biorreguladora y ofrecen la posibilidad de graduar la respuesta al tratamiento.
- 12 La intervención farmacológica inhibidora puede ser también una opción adecuada cuando se identifica un único factor causante de la enfermedad que tiene que ser eliminado, pero no existe tiempo suficiente para administrar un tratamiento biorregulador adecuado, como ocurre en caso de un IM agudo o un ictus.
- 31 La Medicina Biorreguladora de Sistemas es un método de elección para el tratamiento de enfermedades multifactoriales cuando todavía es factible la restauración de la homeodinámica.
- 34 Un modelo de tratamiento médico multicomponente y multifocal puede ser una solución a los tratamientos inadecuados que existen hoy en día para las enfermedades multifactoriales como la demencia, ciertos cánceres, enfermedades cardiovasculares y trastornos metabólicos como la diabetes de tipo II y el síndrome metabólico.
- 45 Las funciones de los medicamentos con propiedades biorreguladoras vienen determinadas por una combinación natural de química y sinergia.
- 51 La eficacia de los medicamentos compuestos se debe a su capacidad para actuar sobre interacciones múltiples y revertir el cuadro clínico de la enfermedad.
- 53 Los medicamentos multicomponente actúan simultáneamente sobre diferentes nodos de una red molecular perturbada.
- 54 Los tratamientos biorreguladores deben considerarse en el contexto de los ritmos biológicos.
- 71 Los medicamentos con propiedades biorreguladoras pueden actuar simultáneamente sobre distintos órganos y sistemas y objetivos diferentes en redes moleculares relacionadas con enfermedades.
- 72 Se puede actuar sobre la información biológica de las redes reguladoras de manera directa y deliberada con medicamentos multifocales y multicomponente.
- 77 Cuando diferentes objetivos independientes de una misma vía son inhibidos al mismo tiempo, es suficiente una ligera inhibición de cada objetivo para lograr un margen terapéutico mucho más amplio y un efecto terapéuticamente relevante.
- 90 Los medicamentos que ni bloquean ni interfieren con las vías de resolución endógenas pueden ayudar a reducir los efectos secundarios del tratamiento y promover los beneficios a largo plazo.
- 92 Los medicamentos con propiedades biorreguladoras actúan sobre los tejidos al ayudar a restaurar la coherencia molecular.
- 99 El uso simultáneo de más de una sustancia natural en línea con el enfoque de la medicina de redes puede ofrecer una alternativa eficaz y segura al paradigma médico actual.
- Grupo o agrupación 7: Diagnóstico y estrategia terapéutica**
- 10 Unos modelos bioinformáticos plenamente integrados ayudarán a explicar desde un punto de vista mecanístico los estados de enfermedad y contribuirán al desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas.
- 28 El tratamiento de solo el síntoma, sin considerar la causa subyacente, puede alterar el proceso autorregulador.
- 29 Una imagen molecular más detallada de la evolución de la enfermedad llevará a nuevos tratamientos, que podrían dirigirse a todas las redes.

- 30 Las intervenciones médicas biorreguladoras pueden ir desde el refuerzo de la capacidad autorreguladora en las redes correspondientes, hasta la provocación activa de un estímulo para restaurar las capacidades autorreguladoras y eliminar los bloqueos de la autorregulación.
- 35 La integración de todas las técnicas diagnósticas moleculares ofrecerá una imagen más detallada de la evolución de la enfermedad.
- 60 Las nuevas soluciones diagnósticas, como la medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, los análisis de biomarcadores moleculares complejos y las tecnologías “ómicas”, como la secuenciación masiva de sangre completa, permitirán evaluar el estado global de autorregulación/compensación y la respuesta del organismo al tratamiento biorregulador.
- 61 Las decisiones terapéuticas en la Medicina Biorreguladora de Sistemas se basan en la capacidad de la red de autorregulación afectada en relación con el factor de estrés causal.
- 73 En enfermedades con una evolución recidivante crónica y una salud relativamente buena durante el período de remisión, la regulación puede restablecerse eliminando el factor estresante (espontáneamente o mediante una intervención médica apropiada) y los bloqueos de la autorregulación o reforzando la red de autorregulación.
- 76 Los modelos de enfermedad como una red molecular/celular llevarán al desarrollo de nuevos sistemas de pruebas diagnósticas adaptados a tratamientos multifocales.
- 80 El grado de desregulación del organismo puede clasificarse en unos patrones básicos que sirvan posteriormente para tomar decisiones terapéuticas.
- 86 Los medicamentos con propiedades biorreguladoras no deben interferir de manera permanente con las redes de autorregulación del organismo.
- 93 Un modelo clínico que base la toma de decisiones terapéuticas en la evaluación de las redes moleculares de los tejidos en el contexto de la capacidad autorreguladora del paciente estará en una mejor situación para predecir con exactitud los resultados de la enfermedad, las intervenciones, el seguimiento y la prevención de enfermedades.
- 100 Las determinaciones diagnósticas deben, por tanto, ir más allá de los marcadores actuales para incluir la evaluación de las redes de autorregulación y los bloqueos de la autorregulación.
- Grupo o agrupación 8: Espectro continuo de salud-enfermedad del paciente**
- 37 Los síntomas son una expresión de la respuesta del sistema autorregulador a un factor de estrés.
- 58 La progresión de una enfermedad se ve facilitada por unas capacidades alteradas o inadecuadas de autorregulación del organismo.
- 65 En un paciente individual dado, la interconexión de enfermedades (por mecanismos moleculares compartidos) representa un espectro continuo de salud-enfermedad de la persona, que se refleja en la historia clínica del paciente.
- 78 La simulación de la evolución dinámica de los procesos de salud-enfermedad puede usarse para predecir la respuesta de toda una red biológica de inflamación/cicatrización de heridas, en lugar de la respuesta a mediadores inflamatorios específicos.
- 97 La progresión de la enfermedad como el resultado de un proceso autorregulador que se ve alterado o desafiado por un factor estresante que le sobrepasa y le impide funcionar debidamente para restaurar la homeodinámica.
- 102 La lipidómica, la metabolómica, la genómica y la proteómica son tecnologías que pueden ayudar a detectar y vigilar el estado inflamatorio de un paciente para un diagnóstico más completo.
- Grupo o agrupación 9: Autorregulación de las redes biológicas**
- 8 Una red multiescala de todos los componentes moleculares y sus interacciones dentro y entre tejidos puede servir como un modelo de autorregulación global del organismo humano.
- 20 Los bloqueos de la autorregulación son factores etiológicos que mantienen la perturbación persistente en una red e interfieren con la autorregulación de dicha red para conseguir la resolución.
- 23 En los tejidos sanos existe un alto nivel de coherencia molecular y la pérdida del orden molecular corrompe el flujo de información “sano” en el tejido.
- 27 Las redes moleculares robustas son capaces de autorregularse para restaurar o adaptar su estado funcional en respuesta a señales externas.

- 48 La progresión de la enfermedad se caracteriza por un aumento de los grados térmicos de libertad y una disminución de la coherencia molecular de los tejidos afectados.
- 49 La corrupción sostenida del flujo de información “sano” produce una falla en la capacidad de las redes reguladoras para restaurar el orden molecular.
- 55 Las enfermedades que comparten redes moleculares/celulares muestran similitud fenotípica y comorbilidad (p. ej., asociación entre aterosclerosis y obesidad).
- 56 La mayoría de las enfermedades comparten un cierto número de módulos funcionales moleculares comunes, cada uno de ellos asociado a un proceso fisiopatológico.
- 70 Podría utilizarse un enfoque de red para identificar amenazas patológicas comunes entre enfermedades aparentemente no relacionadas, para mejorar el conocimiento de la patogenia y, por tanto, para ayudar a descubrir los puntos de acceso terapéutico más influyentes.
- 81 Las señales del microambiente actúan directamente sobre muchos módulos funcionales de las redes moleculares que representan procesos fisiológicos, como angiogénesis, desarrollo de ciertas glándulas y cicatrización de las heridas.
- 87 La robustez puede definirse como la capacidad de mantener la homeodinámica de los sistemas vivos ante las perturbaciones y la incertidumbre.
- 89 La perturbación persistente de las redes moleculares, incluidas las respuestas endógenas a agresiones exógenas específicas, se manifiesta como una enfermedad.
- 101 Muchas enfermedades están interconectadas por eventos moleculares comunes.
- 18 Existen dos tipos principales de información biológica: información sobre las secuencias que codifican maquinarias moleculares e información sobre las redes reguladoras que controlan la conducta de esas maquinarias moleculares.
- 24 Las redes biológicas son intrínsecamente inestables y dinámicas; su capacidad de adaptación frente a unas señales internas y externas en continuo cambio viene dictada por su robustez.
- 32 La información en un sistema vivo puede ser digital (p. ej., código de nucleótidos de 4 dígitos) o analógica (p. ej., estructurales espaciales 2D-3D de las moléculas).
- 33 Los tejidos y los órganos pueden estar vinculados en redes por las interdependencias funcionales que existen entre ellos.
- 38 La teoría de la información y la termodinámica son fundamentales para entender los principios de un sistema biológico.
- 40 La coherencia molecular, que puede definirse como la conducta de las moléculas en un tejido en respuesta a la red entera de todas las demás moléculas puede cuantificarse como la relación entre sistemas codificables y grados térmicos de libertad.
- 44 Gran parte de la complejidad de los organismos vivos se deriva de las complejas redes reguladoras, más que de la diversidad de los genes.
- 82 Las interacciones de baja afinidad (especialmente las interacciones entre ARN y proteínas) proporcionan una matriz computacional para procesar la información y dirigir la acción a las redes moleculares.
- 85 Las moléculas son unidades de información que circulan en un modo reticular no lineal.

#### **Grupo o agrupación 10: Comunicación biológica a través de redes multiescala**

- 11 La naturaleza informativa del organismo humano como un sistema biológico permite la creación de modelos matemáticos de salud y enfermedad.
- 13 La ciencia de la Biología de Sistemas es un enfoque holístico de la biología que trata de entender las complejas interacciones en los sistemas biológicos.

## 7.2 Apéndice B: Descripción detallada del método de elaboración del mapa de conceptos en grupo

Se invitó a 43 personas a participar en la actividad de clasificación en la web, incluidos los responsables de la iniciativa. Se recurrió a un equipo internacional de expertos científicos y médicos procedentes de distintos ámbitos para tener la seguridad de que se consideraran tanto los puntos fuertes como los puntos débiles del enfoque de la medicina actual. Participaron expertos científicos en los campos de la Inmunología, la Genómica, la Biología Molecular y la Biología de Sistemas, para respaldar la base científica del enfoque que tiene sus raíces en el trabajo que se está realizando en el campo de la Biología de Sistemas. Participaron médicos especializados en distintos campos de la medicina, con especialidades como neurociencia, envejecimiento, medicina de familia y enfermedades degenerativas crónicas. La combinación de estas perspectivas ayudó a conseguir que el modelo resultante representara una visión consensuada de la Medicina Biorreguladora de Sistemas que pudiera ser bien acogida por un grupo amplio de científicos y médicos de todo el mundo.

Se pidió a los participantes que clasificaran los 102 enunciados en bloques categóricos de ideas estrechamente relacionadas entre sí por su significado, y que asignaran a cada bloque un nombre para describir su tema o contenido. La actividad de estructuración se basó en cuatro instrucciones fundamentales: a) No se podían asignar todos los enunciados a un único bloque, b) no se podía asignar cada uno de los enunciados a un bloque distinto (aunque algunos enunciados sí se podían asignar solos a un bloque), c) no se podían asignar enunciados a dos bloques al mismo tiempo, y d) no podía haber bloques de "Temas diversos" (todo enunciado que se considerara diferente debía asignarse a su propio bloque). Veintinueve de los 43 invitados (67%) completaron la actividad de estructuración. La acumulación de los datos de las clasificaciones individuales proporcionó la base para el análisis del mapa de conceptos.

El análisis del mapa de conceptos se realizó utilizando el programa informático Concept System®. El primer paso del análisis consistió en la creación de una matriz de similitud para representar los datos clasificados por cada persona. En este caso, se creó una matriz de similitud cuadrada binaria de 102 x 102 (la filas y las columnas representan enunciados) para cada participante. Los valores de las celdas indicaban si el participante había (1) o no había (0) asignado los enunciados al mismo bloque. Se sumaron todas las matrices de clasificación individuales (29) para obtener una única matriz de similitud que representara el modo en que el grupo participante en su conjunto había clasificado los enunciados. La matriz agregada de similitud se analizó utilizando un análisis estadístico

multivariante llamado escala multidimensional (EMD) no métrica con una solución bidimensional. Este análisis permitió representar la similitud relativa entre los elementos representados en función de la distancia relativa entre parejas de puntos (Kruskal 1964). Para este análisis se generaron estimaciones de coordenadas y un mapa bidimensional de distancias entre los enunciados (representados como puntos).

Los análisis EMD de la matriz de similitud convergieron después de 25 iteraciones, produciendo un valor final de tensión de 0,25. El valor de tensión se presenta como parte del análisis EMD para indicar la bondad de ajuste de la configuración bidimensional a la matriz de similitud original. Un valor de tensión bajo indica un mejor ajuste y refleja una relación más estrecha entre la configuración óptima y la configuración real (Kruskal 1964). El análisis previo de los valores de tensión en distintos estudios de mapas de conceptos obtuvo una media de 0,28 y un intervalo de 0,17 - 0,34 (Rosas y Kane 2012). Así pues, el valor de tensión obtenido con el modelo de MBrS fue similar al obtenido en otros muchos proyectos típicos de elaboración de mapas de conceptos. El valor de tensión indica que el mapa de puntos refleja unas relaciones mejores que la media entre las respectivas configuraciones óptimas y cómo los puntos aparecen realmente en el mapa.

Tras la generación del mapa de puntos, se realizó un análisis jerárquico de agrupaciones utilizando los datos bidimensionales de las coordenadas x-y obtenidos del análisis EMD. Se aplicó el algoritmo de Ward como base para la definición de los grupos (Everitt y cols. 2009) y se fraccionó la configuración de EMD en agrupaciones no solapadas, de forma que los elementos colocados en el mismo grupo ocupaban áreas contiguas en el mapa. El resultado del análisis de los grupos fue un mapa de agrupaciones que indicaba cómo los enunciados, representados por puntos, se agrupaban en una serie de diez temas de orden superior ("agrupaciones"). Las distancias entre los puntos y los grupos son fijas en el espacio; sin embargo, la direccionalidad del mapa es subjetiva, ya que el mapa puede girarse en cualquier dirección sin afectar a las distancias.

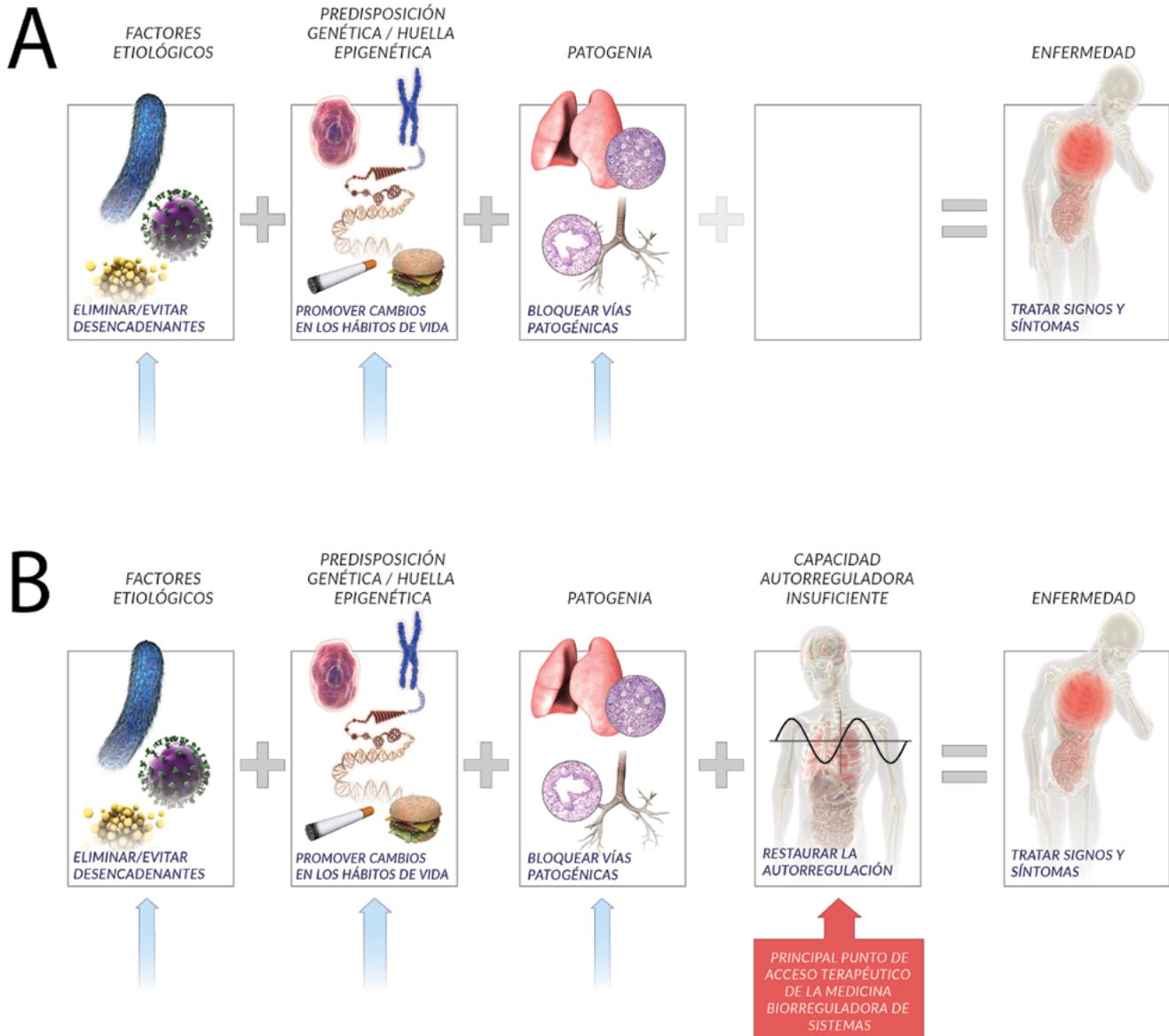
La relación funcional dentro y entre agrupaciones se calcula como el porcentaje de clasificaciones de los participantes entre enunciados en un determinado grupo y los enunciados en todas las demás agrupaciones del mapa. La relación interna se define como la frecuencia con que los participantes clasificaron los enunciados en uno u otro grupo, en relación con todos los demás enunciados representados en el mapa. La relación externa se define como la frecuencia con que los participantes clasificaron los enunciados en un determinado grupo con los enunciados en otros agrupaciones del mapa. En la tabla siguiente, la relación interna de cada agrupación se muestra en amarillo.

| Cluster | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    | 7    | 8    | 9    | 10   |
|---------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1       | 0.13 | 0.19 | 0.15 | 0.12 | 0.05 | 0.03 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.06 |
| 2       | 0.12 | 0.34 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.01 | 0.00 | 0.02 | 0.04 | 0.04 |
| 3       | 0.33 | 0.08 | 0.53 | 0.43 | 0.05 | 0.02 | 0.02 | 0.08 | 0.04 | 0.04 |
| 4       | 0.08 | 0.02 | 0.12 | 0.08 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.03 | 0.03 | 0.03 |
| 5       | 0.08 | 0.05 | 0.04 | 0.04 | 0.21 | 0.21 | 0.19 | 0.12 | 0.09 | 0.04 |
| 6       | 0.06 | 0.03 | 0.02 | 0.02 | 0.25 | 0.41 | 0.22 | 0.05 | 0.06 | 0.05 |
| 7       | 0.09 | 0.02 | 0.02 | 0.04 | 0.21 | 0.21 | 0.24 | 0.13 | 0.13 | 0.09 |
| 8       | 0.04 | 0.03 | 0.03 | 0.04 | 0.06 | 0.02 | 0.05 | 0.09 | 0.08 | 0.04 |
| 9       | 0.10 | 0.13 | 0.04 | 0.11 | 0.10 | 0.05 | 0.13 | 0.19 | 0.26 | 0.28 |
| 10      | 0.10 | 0.11 | 0.03 | 0.09 | 0.04 | 0.04 | 0.07 | 0.09 | 0.23 | 0.34 |

Relación funcional dentro y entre agrupaciones

## 8. Figuras

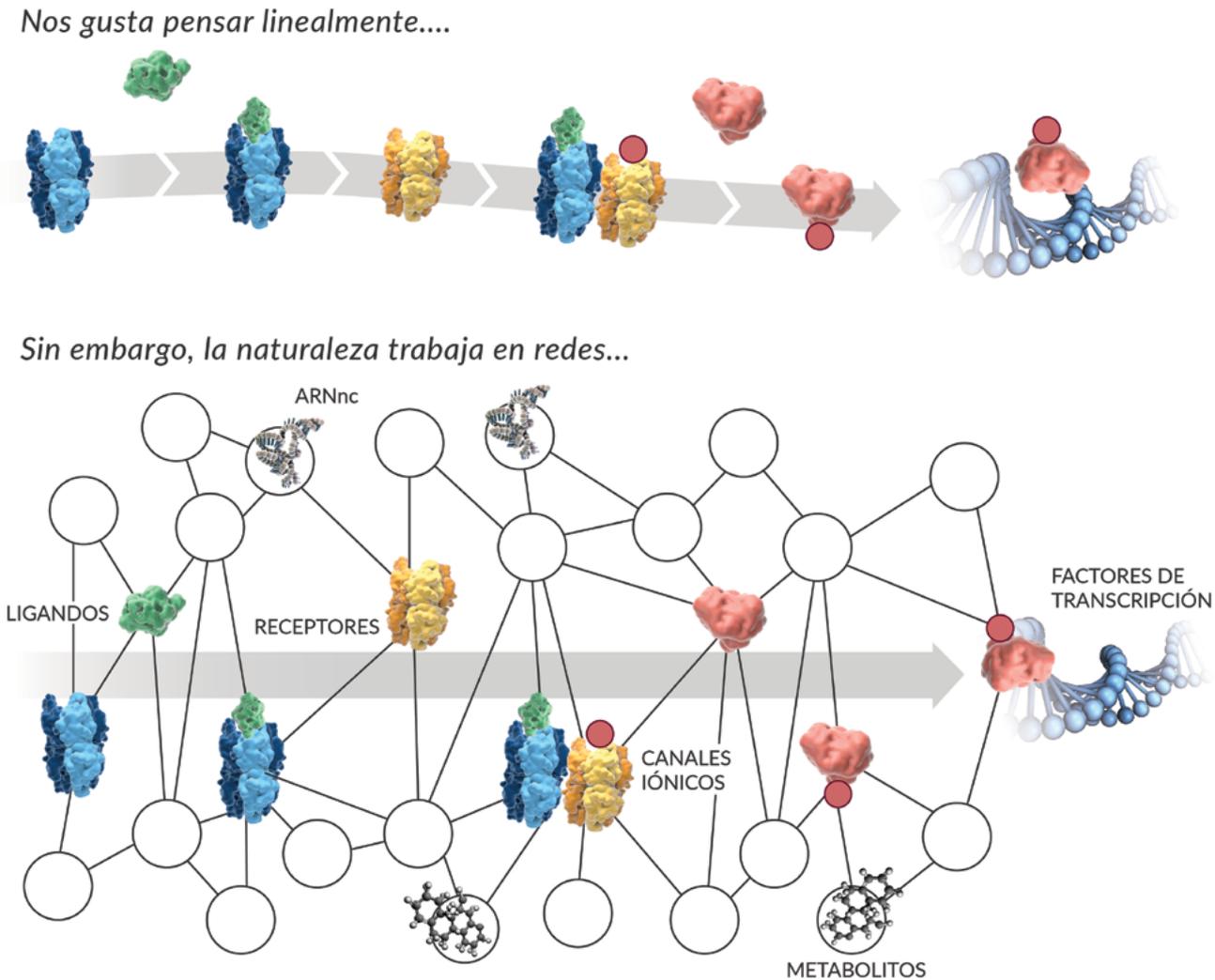
**Figura 1. Nuevas consideraciones de los factores que afectan a la enfermedad.**



El paradigma de la medicina actual (A) considera típicamente los factores etiológicos, la predisposición genética y las vías moleculares implicadas en la patogenia como los principales agentes causantes de enfermedades. La Medicina Biorreguladora de Sistemas (B) considera también que un factor clave que influye en la aparición y manifestación de una enfermedad es el compromiso o la disminución de la capacidad autorreguladora del paciente para restaurar la homeostasis. La restauración de la capacidad autorreguladora del paciente es, por consiguiente, uno de los principales objetivos terapéuticos en la Medicina Biorreguladora de Sistemas, junto con la eliminación de los desencadenantes, cambios en los hábitos de vida e inhibición de las vías patogénicas, en su caso.

[\(volver al texto\)](#)

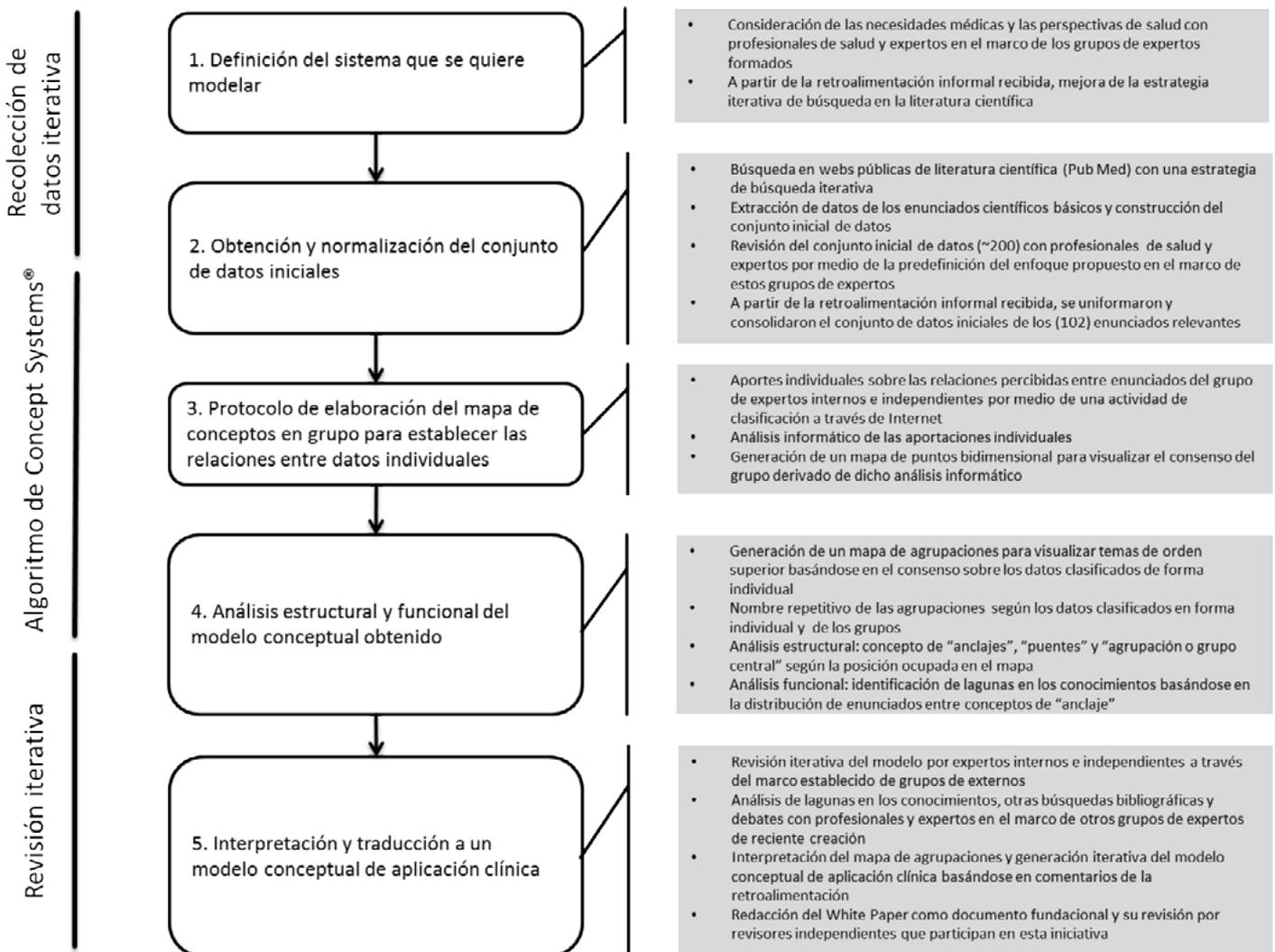
**Figura 2. El modelo lineal frente al modelo no lineal de la causalidad.**



En los campos de la biología molecular y la medicina se ha considerado tradicionalmente que la influencia y la causalidad entre entidades relevantes tienen lugar de una manera lineal. Este marco lineal, a menudo conocido como perspectiva reduccionista, soporta un enfoque monofocal orientado a una molécula única, en el que un determinado componente biológico (p. ej., receptor, gen, etc.) es considerado individualmente y en forma aislada cuando se trata la enfermedad. Más recientemente, los modernos avances tecnológicos han permitido un concepto más integrador de la interconectividad fundamental de los sistemas biológicos, lo que ha llevado a una reconceptualización de la fisiología y la fisiopatología con un modelo no lineal basado en sistemas. Esta visión integrativa reconoce las interdependencias espaciales y temporales entre distintos procesos moleculares y fisiológicos y considera que un enfoque médico más eficaz utiliza redes biológicas para el tratamiento de las enfermedades. La Medicina Biorreguladora de Sistemas adopta esta perspectiva de redes.

[\(volver al texto\)](#)

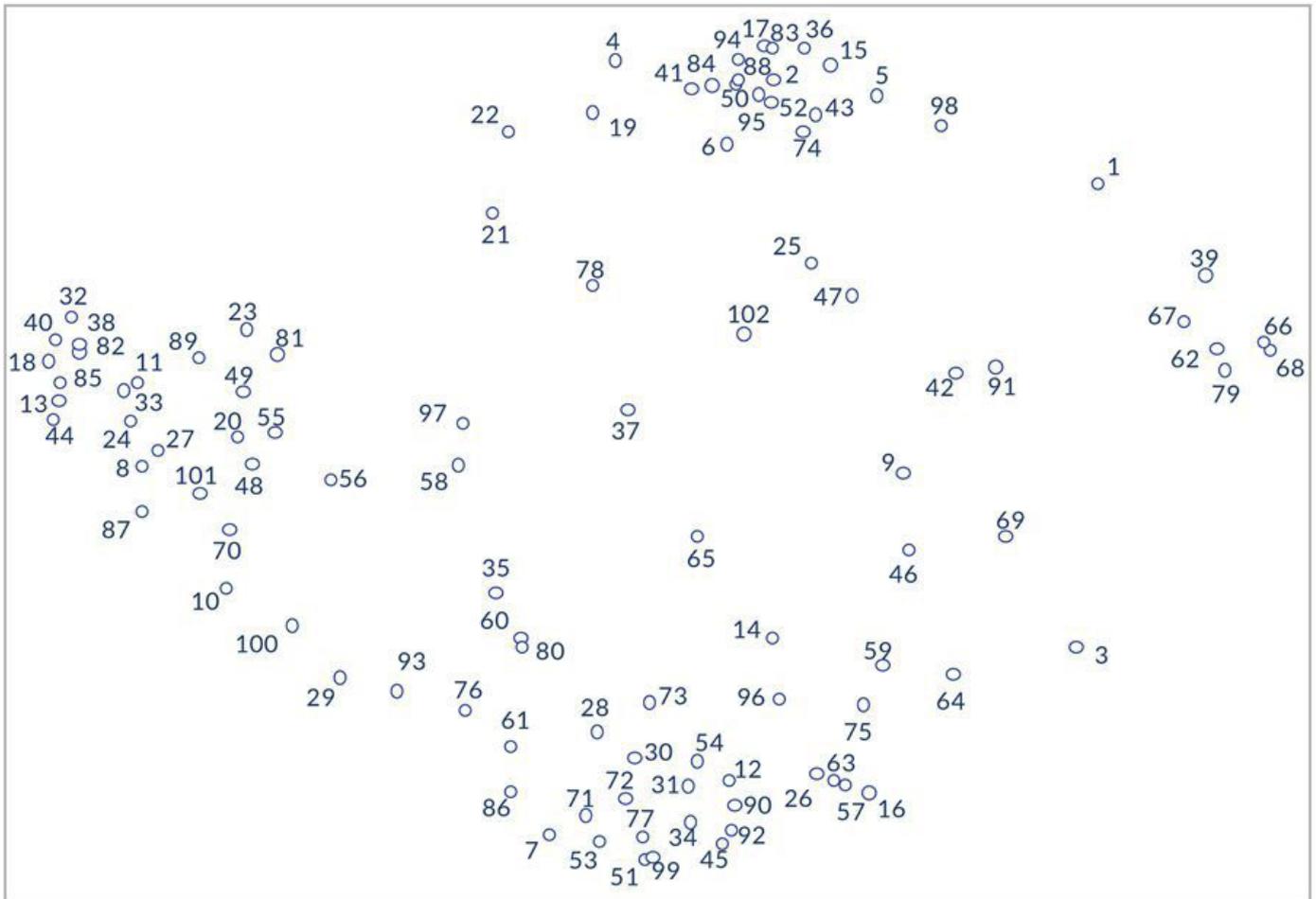
**Figura 3. Diagrama de flujo del protocolo de desarrollo del modelo.**



El protocolo de desarrollo constó de cinco pasos consecutivos básicos. Las propiedades fundamentales del protocolo fueron procesos iterativos en los que participaron profesionales de la salud y expertos científicos independientes mediante la organización de mesas redondas de grupos de expertos para obtener retroalimentación en casi todos los pasos y emplear el algoritmo de Concept Systems® para informatizar y visualizar el consenso de un grupo más extenso de participantes. El modelo conceptual de aplicación clínica resultante sirve como base para el desarrollo de un programa de investigación y una validación experimental adicional.

[\(volver al texto\)](#)

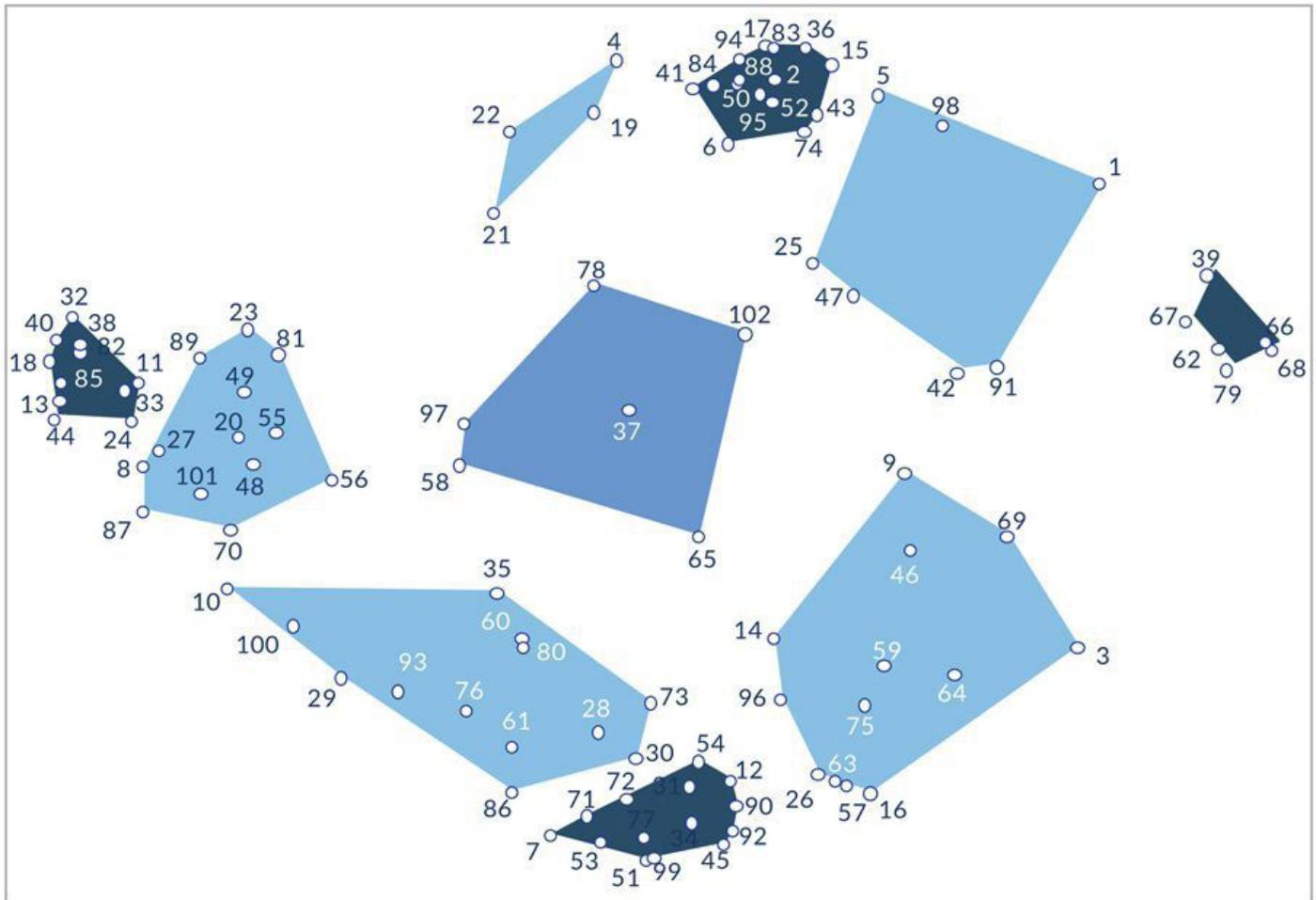
**Figura 4. Nuevo modelo conceptual de la Medicina Biorreguladora de Sistemas: el mapa de puntos.**



En esta figura, cada punto se corresponde con uno de los 102 enunciados obtenidos mediante una extensa revisión de la literatura médica y el consenso de los expertos y se consideró que representan un componente fundamental del modelo conceptual de la Medicina Biorreguladora de Sistemas. Se asignó arbitrariamente un número a cada uno de esos 102 enunciados únicamente para fines de referencia. En el mapa de puntos aparecen cada uno de estos 102 enunciados en un espacio bidimensional basándose en la agregación de los datos clasificados por los expertos que participaron en la iniciativa y la posterior representación de esos datos en una escala multidimensional. En general, los participantes consideraron que los enunciados que aparecían más próximos unos de otros en el mapa de puntos eran conceptualmente más similares y los enunciados que aparecían más separados eran conceptualmente más diferentes. En el Apéndice A puede consultarse una lista completa de los enunciados representados con sus números correspondientes.

[\(volver al texto\)](#)

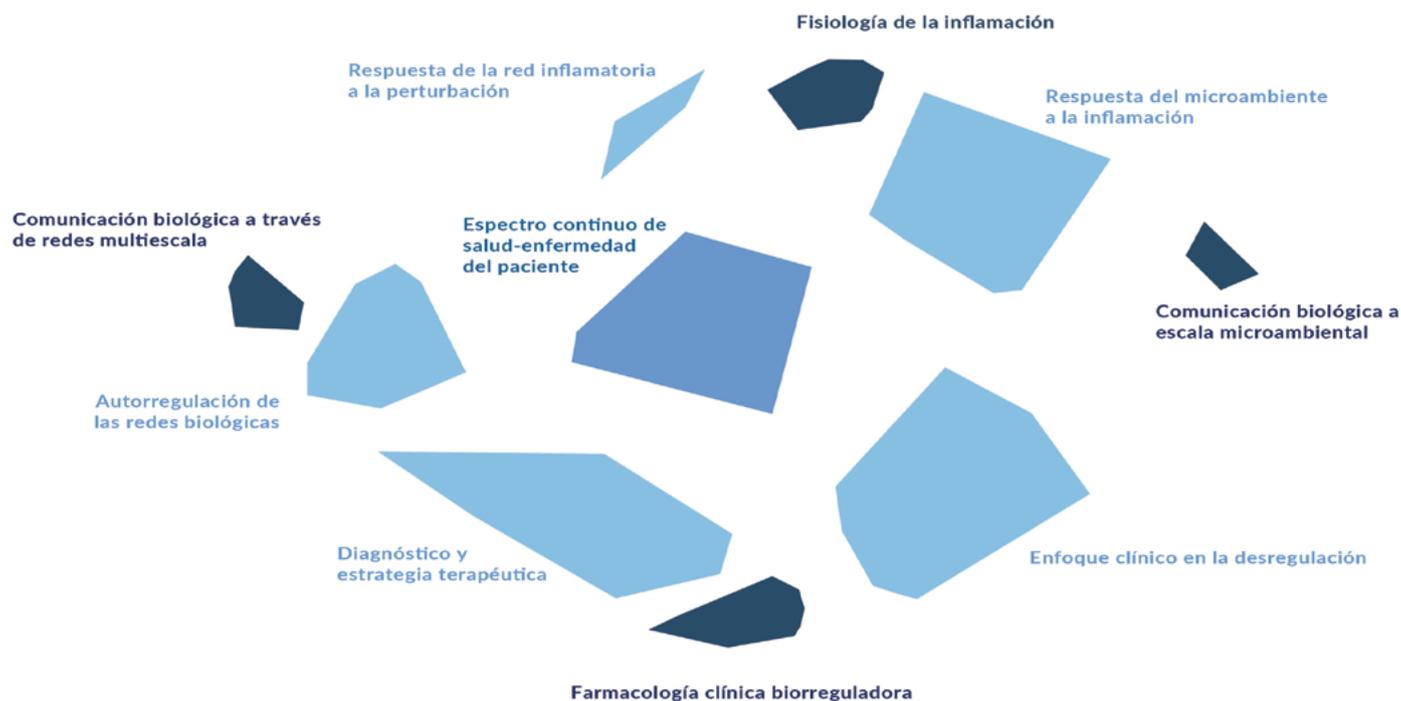
**Figura 5. Nuevo modelo conceptual de la Medicina Biorreguladora de Sistemas: el mapa de agrupaciones o grupos.**



El mapa de agrupaciones representa los 102 enunciados agrupados en temas de orden superior basándose en su distribución en el mapa de puntos (Figura 4). Después de analizar el modo de encajar el contenido del mapa en una estructura de agrupaciones múltiples, se acordó que una solución basada en diez agrupaciones era la representación más razonable para una interpretación significativa y heurística de las relaciones entre los enunciados individuales dentro de un conjunto más pequeño de conceptos temáticos. Posteriormente se asignó una nombre a cada agrupaciones (Figura 6).

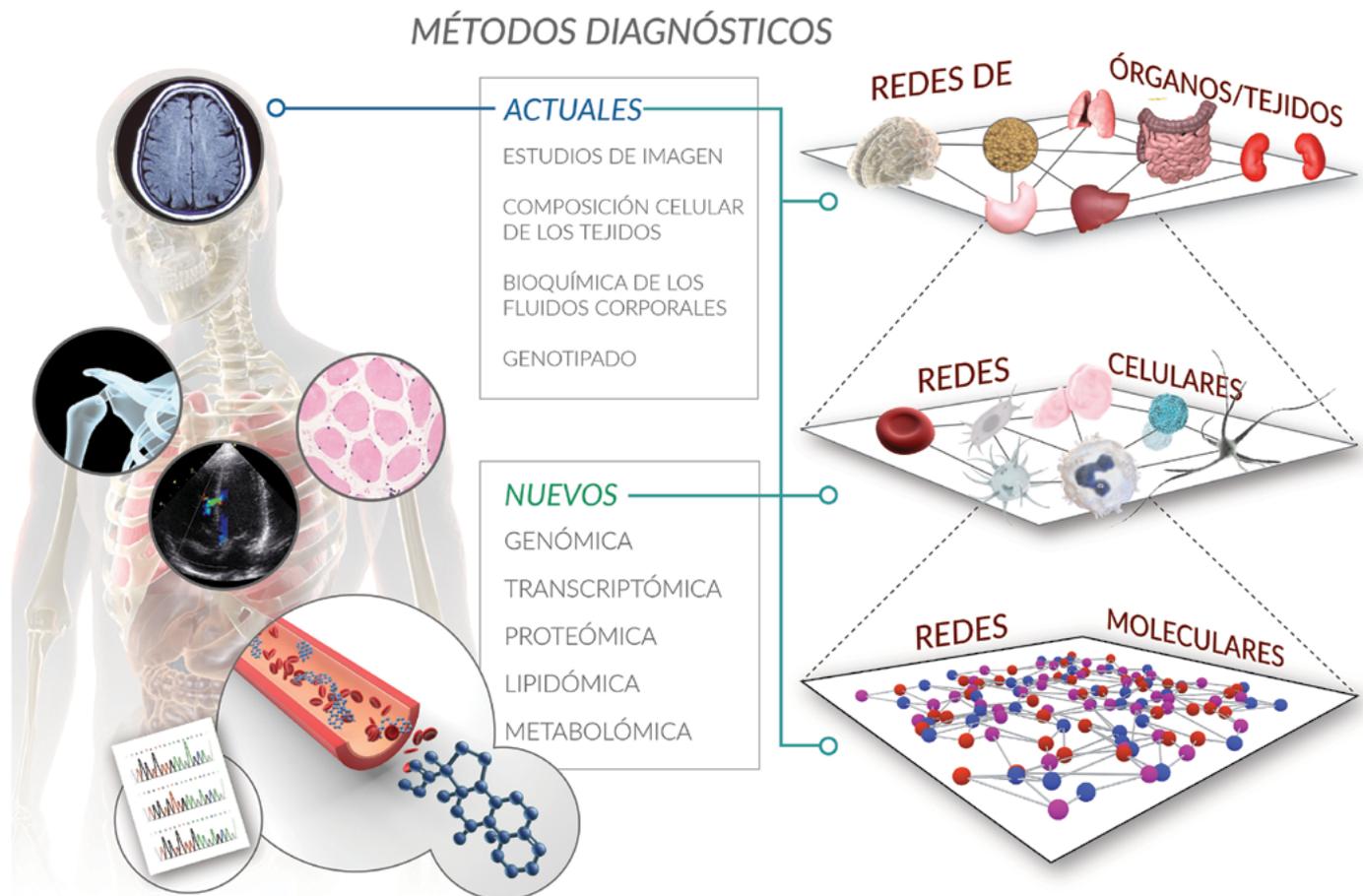
[\(volver al texto\)](#)

**Figura 6. Nuevo modelo conceptual de la Medicina Biorreguladora de Sistemas: el mapa de agrupaciones con nombres.**



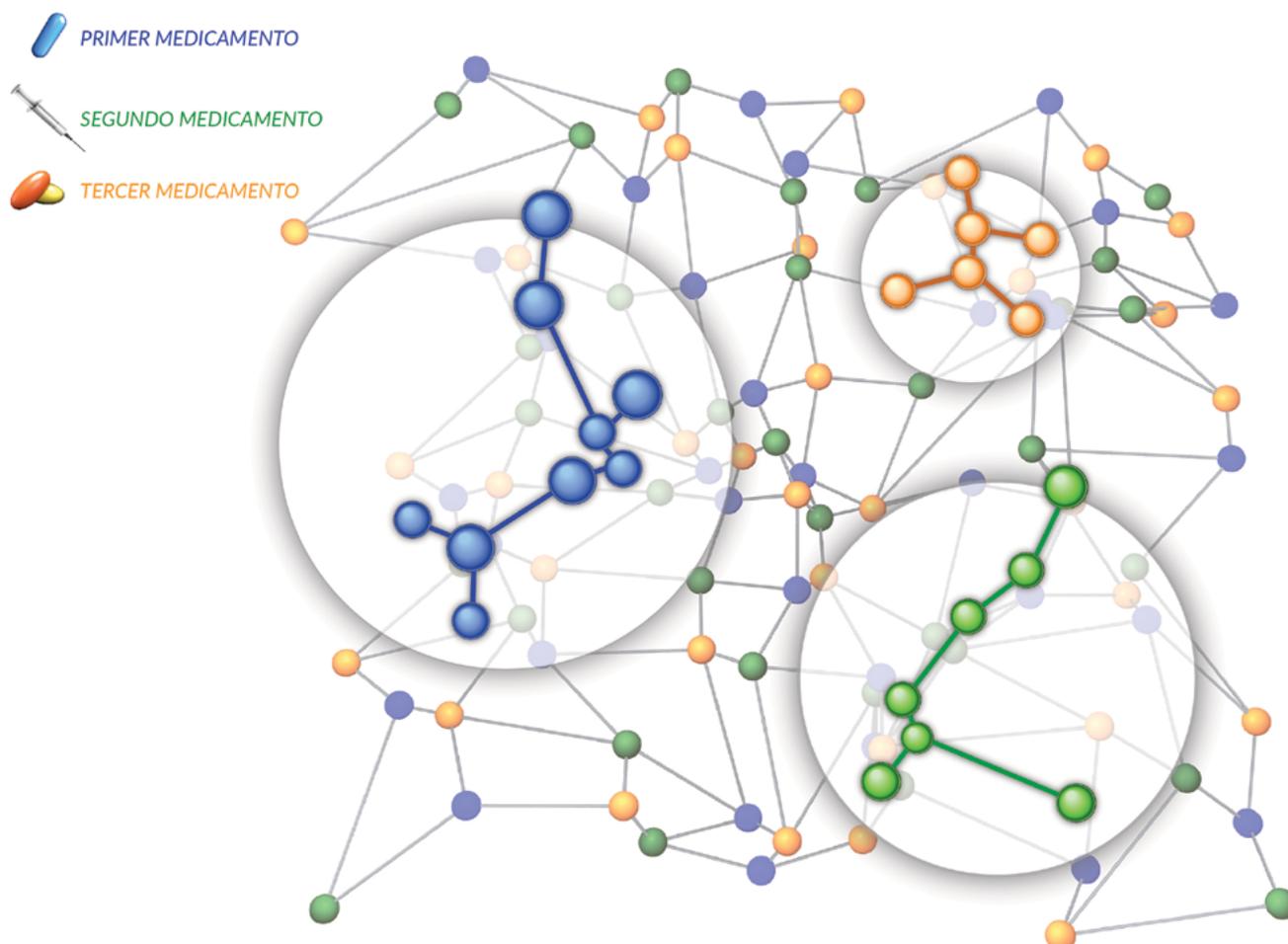
Las nombres asignados a cada grupo reflejan los temas comunes de orden superior que describen los enunciados específicos dentro de cada agrupación y expresan el significado del grupo en el contexto del paradigma de la Medicina Biorreguladora de Sistemas. Los nombres de las agrupaciones fueron ideadas y decididas por los autores y revisores que lideraron esta iniciativa de desarrollo del modelo. Las agrupaciones se han codificado en colores basados en el análisis estructural: las agrupaciones de anclaje aparecen en azul oscuro, las agrupaciones intermedias aparecen en azul pálido y las agrupaciones centrales aparecen en azul intermedio. Véase en el texto una explicación más detallada del análisis estructural de las agrupaciones.

[\(volver al texto\)](#)

**Figura 7. Redes de autorregulación multiescala.**


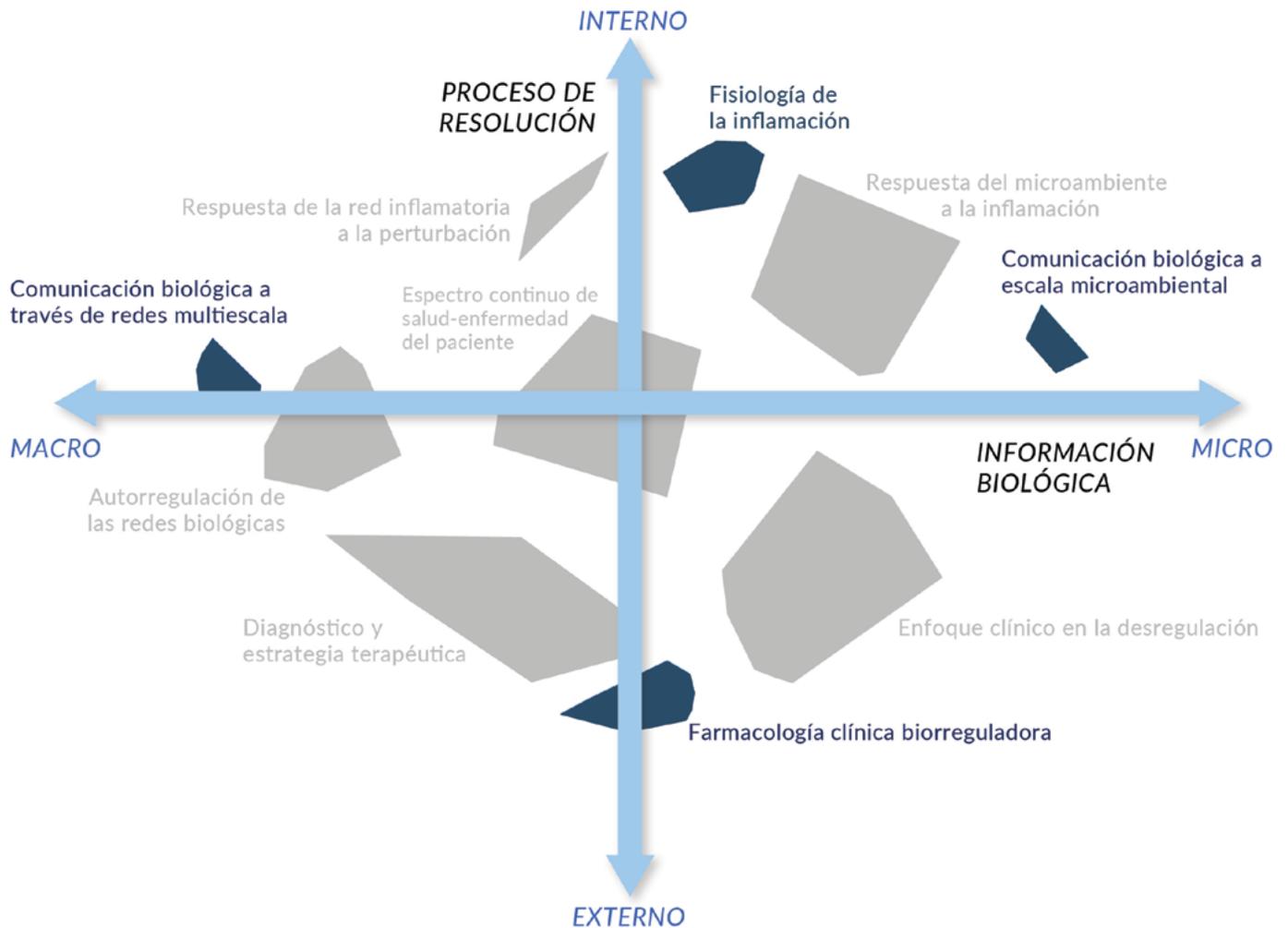
La Medicina Biorreguladora de Sistemas adopta una perspectiva de la Biología de Sistemas para explicar las interacciones dentro y entre distintos niveles de organización biológica. La complejidad de un enfoque orientado a los sistemas cuestiona el pensamiento reduccionista tan extendido y allana el camino para una medicina que trabaje con y no en contra de la interconectividad inherente de la organización biológica. A partir de las redes existentes entre moléculas, células, órganos y todo el organismo, el modelo de MBrS reconoce que la salud humana y las enfermedades vienen determinadas por el flujo de información reguladora que se propaga a través de esa red global de autorregulación. Los métodos actuales de diagnóstico son limitados en la medida en que capturan únicamente una imagen instantánea estática de una parte de esta información. En el futuro, nuevos métodos diagnósticos confirmarán y ofrecerán mayor resolución de las imágenes instantáneas actuales de información clínica, y ampliarán su alcance para incorporar biomarcadores (indirectos) de la capacidad autorreguladora en un modelo espaciotemporal específico para el paciente.

[\(volver al texto\)](#)

**Figura 8. Farmacología clínica biorreguladora.**

*Un postulado fundamental de la Medicina Biorreguladora de Sistemas es que los medicamentos con propiedades biorreguladoras facilitan la autorregulación al actuar simultáneamente sobre diferentes objetivos (nodos) en redes perturbadas que causan enfermedades. De esta forma, se puede influir directa y deliberadamente en el flujo de información biológica. La eficacia de este mecanismo de acción multifocal depende de la capacidad de revertir el cuadro clínico de la enfermedad.*

[\(volver al texto\)](#)

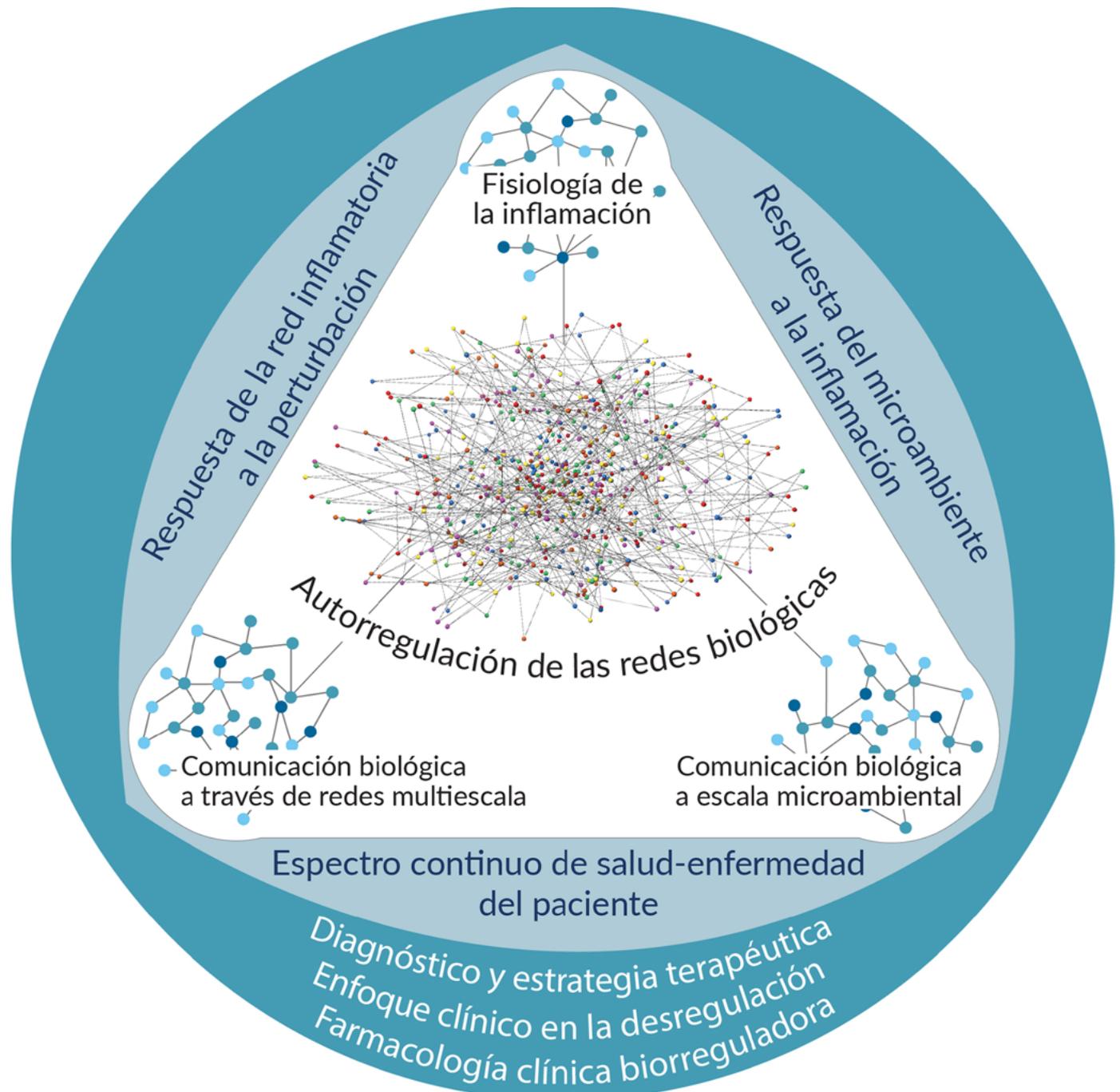
**Figura 9. Nuevo modelo conceptual de la Medicina Biorreguladora de Sistemas: Dimensiones y anclajes.**


En esta figura se ilustran las dimensiones conceptuales y los anclajes del modelo que resultan del proceso de elaboración del mapa de conceptos en grupo, análisis e interpretación de las interrelaciones entre las agrupaciones. La dimensión vertical en esta figura se designa como "Procesos de resolución", ya que los contenidos situados a lo largo de este eje están relacionados con el concepto que los participantes tienen de la resolución de la enfermedad que se logra a través de mecanismos tanto internos como externos. Esta dimensión se ancla por un extremo al grupo de Fisiología de la inflamación, donde los contenidos del modelo están estrechamente relacionados con la capacidad innata del organismo humano de conseguir la resolución de la enfermedad cuando se enfrenta a una perturbación, sobre todo cuando en lo que respecta a los mecanismos del proceso de inflamación. El extremo opuesto de esta dimensión se ancla a la agrupación de Farmacología clínica biorreguladora, donde los contenidos están relacionados más específicamente con el uso de medicamentos que tienen propiedades biorreguladoras para lograr la resolución de la enfermedad. Perpendicular a los Procesos de resolución está la dimensión "Información biológica", a lo largo de la cual los contenidos están relacionados con la comunicación dentro y entre los niveles micro y macro de la organización biológica. Esta dimensión se ancla por un extremo a la agrupación de Comunicación biológica a escala microambiental, donde los contenidos describen la comunicación a escala celular, referida especialmente a la matriz extracelular. En el extremo opuesto, esta dimensión se ancla al grupo de Comunicación biológica a través de redes multiescala, que describe el flujo de información biológica a través de las redes moleculares (células, tejidos, órganos) a nivel de todo el organismo.

[\(volver al texto\)](#)



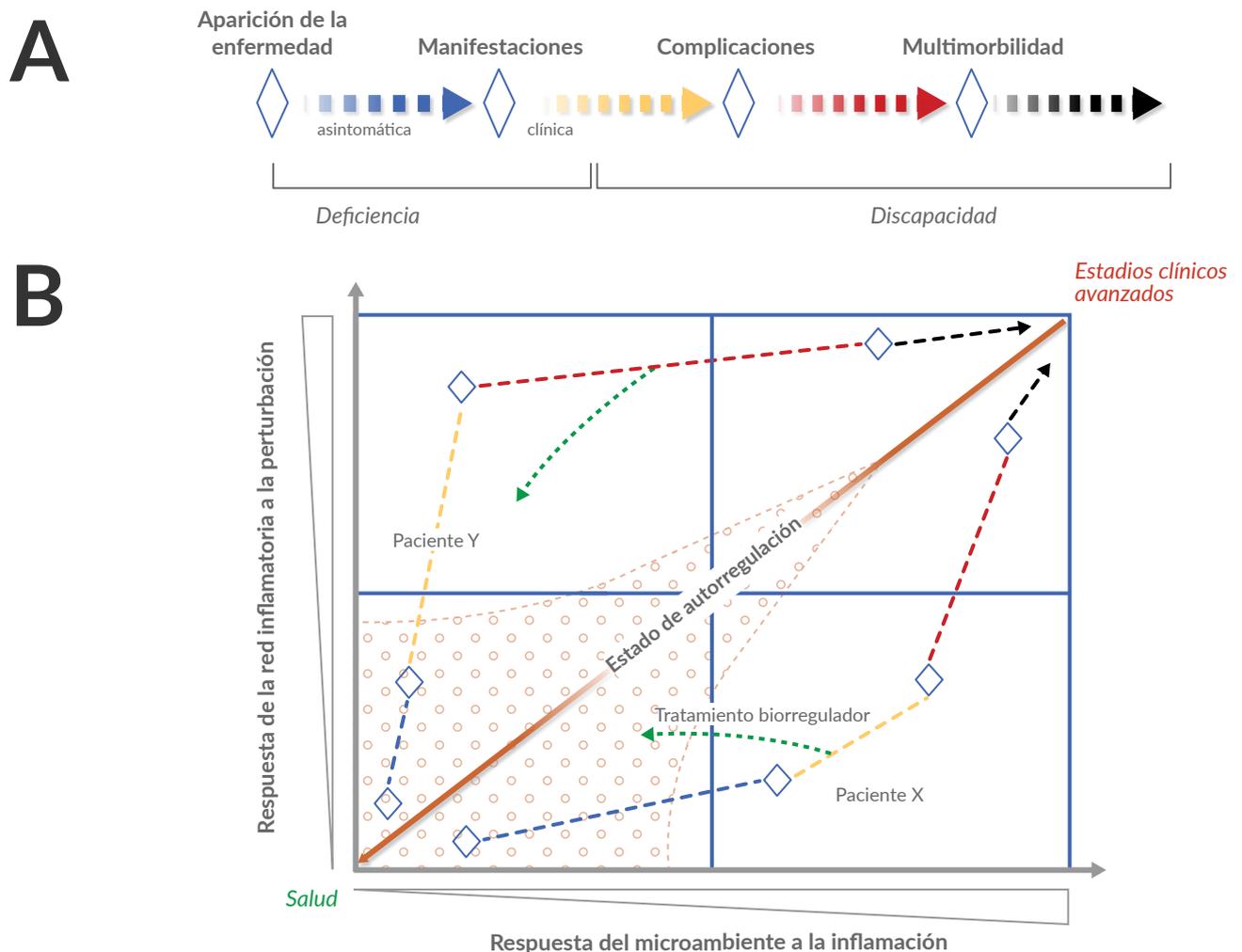
**Figura 11. Modelo conceptual de aplicación clínica de la Medicina Biorreguladora de Sistemas.**



El modelo se representa como una entidad unificada que consta de tres niveles integrados. El centro principal consta de cuatro agrupaciones de autorregulación (de color blanco), rodeados por un nivel de agrupaciones de desregulación (de color azul claro), a su vez rodeado por un último nivel de agrupaciones terapéuticas (de color azul oscuro). De esta forma, el modelo representa las claves fundamentales relevantes de la biología humana que dan lugar al cuadro clínico observado en los pacientes individuales. La evaluación correcta de este cuadro clínico orienta la toma de decisiones clínicas individualizadas que se basa en la causa subyacente de la enfermedad. Para una explicación detallada, véase la sección de Relevancia clínica y principios globales.

([volver al texto](#))

**Figura 12. La nueva conceptualización de la progresión de la enfermedad incorpora el estado de autorregulación del paciente.**



La progresión de la enfermedad suele entenderse como el empeoramiento de una enfermedad a lo largo del tiempo. En 1980, la Organización Mundial de la Salud publicó la Clasificación Internacional de Deficiencias, Discapacidades y Minusvalías (CIDDM) con la finalidad de proporcionar una estructura ampliamente aceptada de las consecuencias de la enfermedad y sus implicaciones en la vida de los pacientes. Esta figura amplía dicho modelo con la incorporación de una conceptualización de la Aplicación clínica en la práctica.

A. El concepto de progresión de la enfermedad adaptado del modelo de la CIDDM de la OMS de 1980. Los colores azul y negro indican estadios conceptuales de empeoramiento de la enfermedad y  $\diamond$  representa hitos principales entre estadios. La línea discontinua indica que no existe un orden secuencial estricto entre los estadios o hitos y la estructura lineal se utiliza para mayor simplicidad.

B. Conceptualización esquemática de la progresión de la enfermedad como un mapa con cuatro cuadrantes. En el modelo de MBrS, esto se conoce como el Espectro continuo de salud-enfermedad del paciente. Las líneas discontinuas con flechas representan la progresión hipotética de la enfermedad en los pacientes X e Y. Al contrario que los conceptos lineales simplificados que se centran en la identificación de los estadios de la enfermedad en la toma de decisiones, el mapa de conceptos posiciona estos estadios en relación con los parámetros de desregulación representados por los ejes horizontal y vertical. En el modelo de MBrS, los parámetros de la desregulación sistémica se conceptualizan como Respuesta de la red inflamatoria a la perturbación, y los parámetros de la desregulación local se conceptualizan como Respuesta del microambiente a la inflamación. El aumento de la desregulación se indica mediante líneas que se desplazan hacia arriba o hacia la derecha. Se sugiere que la relación entre estos dos parámetros de la desregulación define teóricamente el estado de autorregulación de un paciente. Para una explicación detallada, véase la sección de Aplicación clínica en la práctica.

[\(volver al texto\)](#)

## 9. Notas





