



31

SIMPOSIO  
INTERNACIONAL  
MEDICINA  
BIORREGULADORA  
DE SISTEMAS

**El intersticio:** la clave secreta  
de la fármaco-cronobiología de la  
detoxificación

7 y 8 de marzo 2020  
Bogotá - Colombia

**-Heel**  
Healthcare designed by nature

# El intersticio: la clave secreta de la fármaco-cronobiología de la detoxificación

**Dr. Andrés L. Fonseca Rodríguez**  
Universidad Nacional de Colombia

La evaluación de los ritmos celulares y sus redes tiene importantes implicaciones en la medicina. La exploración de las “variaciones” en las respuestas a factores patógenos y terapéuticos puede conducir a un diagnóstico más preciso y a intervenciones apropiadas para “las personas adecuadas con las dosis e intensidades adecuadas en el momento adecuado”. Es decir que se debe considerar la tríada: tiempo, persona y espacio.

La vida es un movimiento constante, es dinámica y tiene un sistema energético abierto, fluctuante y rítmico. Y el ciclo circadiano es un medio de la naturaleza para optimizar el uso de los recursos y mantener la homeostasis.

Las plantas, los animales y los humanos adaptan su ritmo biológico de manera que esté sincronizado con las revoluciones de la Tierra. El reloj interno regula funciones críticas, como el comportamiento, los niveles de hormonas, el sueño, la temperatura corporal y el metabolismo. Los desajustes en estos relojes biológicos conducen a y han sido asociados con diversas enfermedades. Por ejemplo, cuando los relojes se desincronizan, hay tendencia a padecer enfermedades como cáncer, obesidad y trastornos neurodegenerativos. En el **Cuadro 1**, se puede observar la dinámica de la enfermedad y de los procesos terapéuticos, como las relaciones témporo-espaciales.

Esta dinámica muestra que, en un tiempo específico, sobre organelas específicas, se pueden determinar relaciones patológicas y terapéuticas. El reloj molecular está conformado por una serie de genes (nueve en total) que se regulan y se retroalimentan en forma negativa.

Rudolf Virchow fue el primero en establecer que la célula es la unidad mínima de la vida, pero desconoció la importancia de la matriz (intersticio) y le asignó un papel netamente estructural.

Posteriormente, Alfred Pischinger describe la matriz como un gel amorfo que ocupa el entorno extracelular y lo postula como el sistema básico de regulación basal. Además, describe la estructura anatómica de este sistema de intercambio.<sup>1</sup>

Más tarde, se introduce el concepto de la matriz extracelular como un tamiz molecular entre las células y los capilares próximos a ella. La matriz está construida por una red de carbohidratos de alta polimerización unidos o no a proteínas.

Por último, James Oschman habla de la matriz viviente que conforma una red constitutiva, semiconductora de biopolímeros, tiene una conductancia mecánica, electromagnética y energética que emite y recibe información.

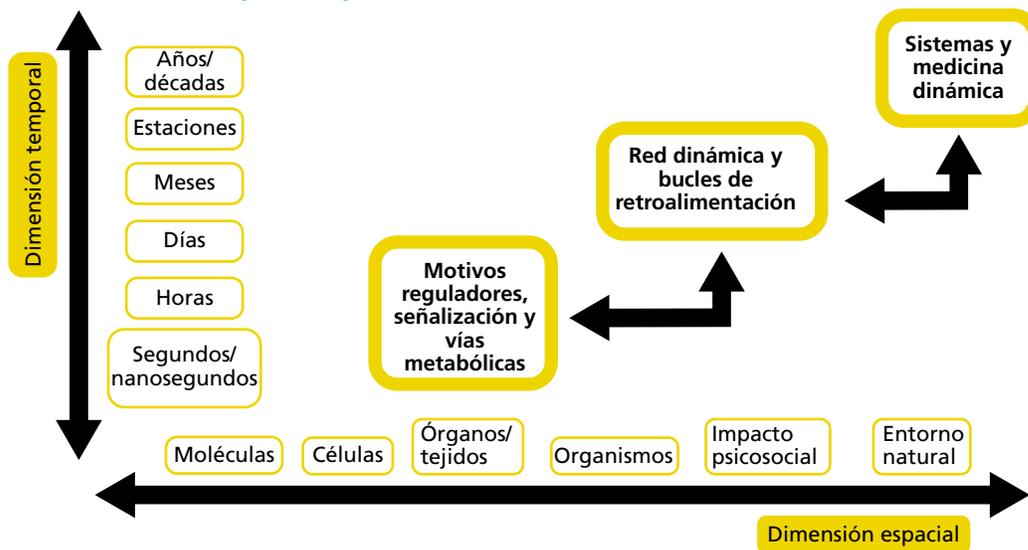
En el **Cuadro 2**, se puede observar cuáles son los componentes de la matriz.

La principal función de la matriz es mantener la estabilidad de toda la unidad, conservar la integridad y remodelar en forma permanente. La matriz

intersticial representa una red tridimensional que engloba todos los órganos, tejidos y células del organismo y constituye un filtro biofísico de protección, nutrición e inervación celular. Además, es un terreno propicio para la respuesta inmune, la angiogénesis, la fibrosis y la regeneración tisular.

CUADRO 1

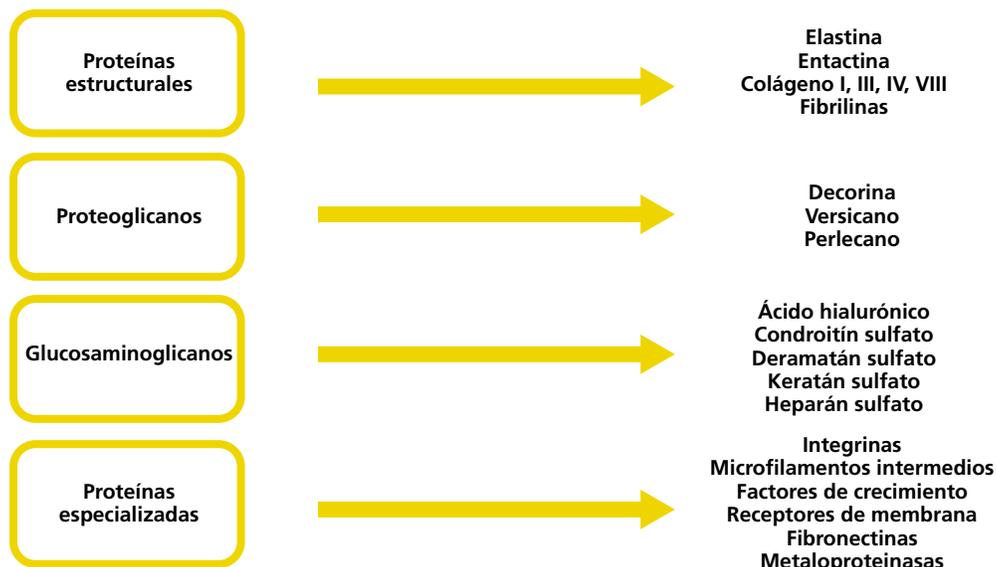
### Dinámica de la enfermedad y de las medidas terapéuticas, como las relaciones témporo-espaciales



Adaptado de Q. Yan, *cellular Rhythms and Networks: Implications for Systems Medicine*, SpringerBriefs in Cell Biology, DOI 10.1007/978-3-319-22819-8\_1.

CUADRO 2

### Componentes principales de la matriz



Adaptado de la conferencia dada por el Dr. Andrés L. Fonseca Rodríguez en el marco del 31° Simposio Internacional Medicina Biorreguladora de Sistemas, realizado en Bogotá, Colombia.

Las alteraciones en la matriz extracelular suponen pérdida de la función de filtro eficaz, pérdida de la nutrición, de la capacidad de regeneración, de la cicatrización y alteraciones en la mecano-traducción.

El intersticio es una red compleja compuesta por una serie de macromoléculas multidominio organizadas de una manera específica en células y tejidos. Sus componentes se unen para formar estructuras que contribuyen a las propiedades mecánicas de los tejidos. Además, es un reservorio de factores de crecimiento y moléculas bioactivas. Asimismo, el intersticio es una entidad altamente dinámica que controla al máximo ciertos procesos, como la proliferación, adhesión, migración, polaridad, diferenciación y la apoptosis.

El intersticio interactúa con todos los sistemas fisiológicos sin exclusión alguna y debe estar siempre presente en la interpretación de todo tipo de proceso patológico.

Las proteínas del intersticio son reguladores clave de la señalización celular, la diferenciación y el desarrollo de los tejidos. Estas proteínas aportan información química, física, espacial y temporal de las interacciones en el microambiente.

El funcionamiento normal del intersticio disminuye en las patologías asociadas a diversas causas, como la edad, la mala alimentación, las interacciones medioambientales, etc.

Resumiendo, el intersticio cumple con las siguientes funciones: a) mantiene la homeostasis tisular, b) funciona como un soporte físico para la integridad y la plasticidad tisular y c) actúa como un filtro molecular.

Las variables biológicas que regulan las funciones de la matriz son:

- El potencial eléctrico
- El ritmo circadiano
- El pH
- La plasticidad (que es la capacidad para polimerizarse o despolimerizarse).

El potencial eléctrico del intersticio es de -240 mVolts, pero cuando se presentan procesos de inflamación crónica, este potencial se incrementa y consecuentemente acidifica más el intersticio. Se debe recordar que, de acuerdo con Richard Haynes, todas las patologías dependen de procesos de acidificación.

La variación de las propiedades mecánicas y eléctricas dentro de un rango homeostático define la plasticidad del intersticio. La plasticidad del intersticio determina su capacidad para modular fisiológicamente el flujo de muchas moléculas<sup>2</sup>. La plasticidad del intersticio sigue un ritmo circadiano basado en una fase catabólica caracterizada por la solubilización de la matriz y una fase anabólica caracterizada por la deposición de nuevos componentes.

Los ritmos circadianos como variables biológicas de la matriz muestran que, durante el día, se incrementan:

- Las células fibroblásticas
- Los proteoglicanos y glucosaminoglicanos
- Las enzimas líticas, tales como elastasa, colagenasa y metaloproteinasa
- La síntesis de proteínas estructurales
- La respiración celular
- La concentración de ATP
- El gasto de energía en remodelación y degradación del intersticio.

Todos estos procesos como parte del ritmo circadiano disminuyen durante la noche.

En un estudio llevado a cabo en 20 pacientes voluntarios con edades comprendidas entre los 20 y los 26 años, que fueron evaluados en 4 momentos diferentes del día (3.00, 9.00, 15.00 y 21.00) se demostró que, a partir de las 3.00 hay una tendencia hacia la acidificación y que, a partir de las 15.00, hay una tendencia alcalótica. No solo se observaron cambios en el pH, sino también en las presiones parciales de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) y de oxígeno (pO<sub>2</sub>).

En el **Cuadro 3**, que en cronobiología se denomina estudio Kosinor, se puede observar la acrofase que corresponde al punto más alto de la variable, el mesor, que corresponde al punto más bajo de la variable y el período que corresponde a la totalidad del ciclo.

En este cuadro, se observan una fase sol que abarca entre las 3.00 y las 15.00, que se correlaciona con una acción catabólica, y una fase gel que abarca desde las 15.00 hasta el inicio del nuevo ciclo, que se correlaciona con una acción anabólica.

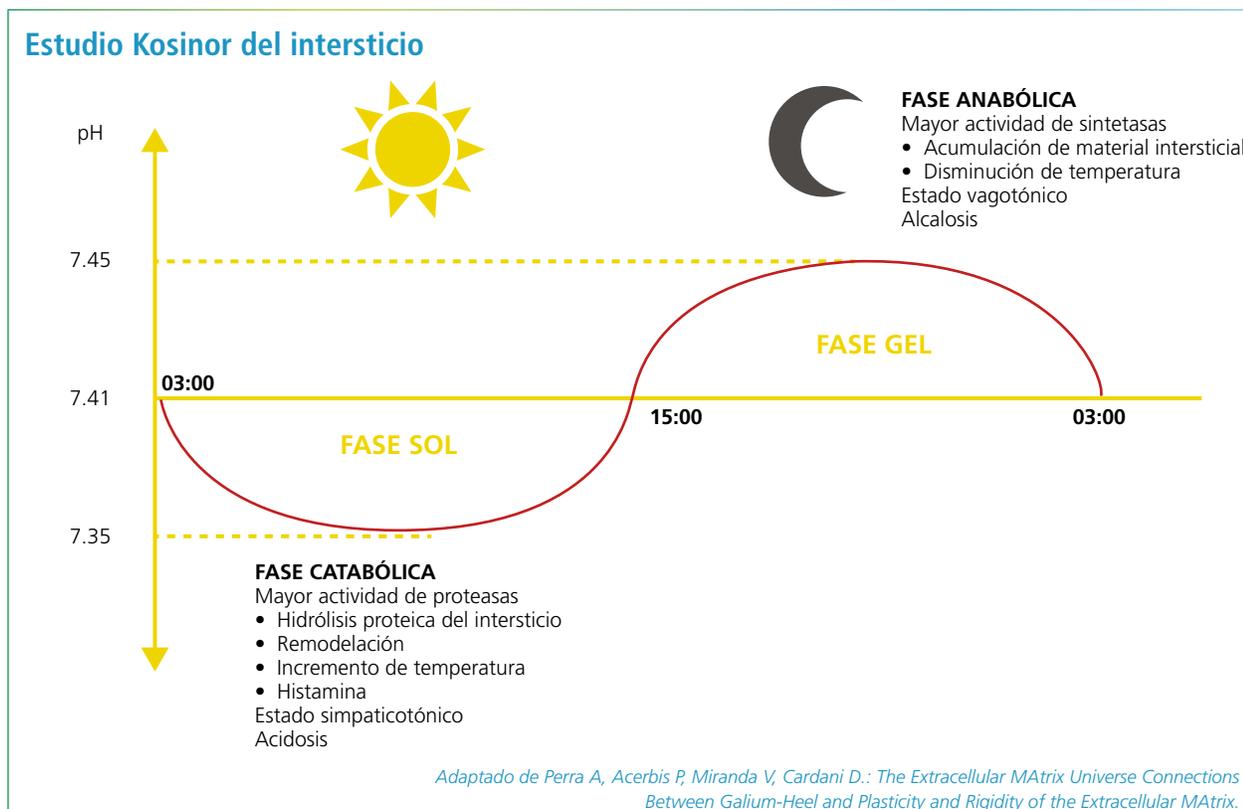
La pérdida de plasticidad intersticial es un factor clave para la aparición y la progresión de enfermedades neoplásicas, degenerativas e inflamatorias. La inflamación crónica conduce a la alteración del pH y altera el equilibrio de óxido-reducción dentro del microambiente extracelular, lo que genera la pérdida de la homeostasis. Además, los procesos inflamatorios afectan el tráfico molecular y provocan la degradación progresiva

de la señalización, lo que favorece la impregnación del intersticio por desechos tóxicos y genera procesos de fibrosis progresiva.

La renovación de la matriz extracelular está modulada por la interacción entre las metaloproteinasas (MMP) y sus inhibidores (TIMP). La relación entre las MMP y sus TIMP determinan el efecto combinado sobre el recambio del intersticio. Este equilibrio está amoldado por las citocinas que regulan la fibrogénesis (TGF  $\beta$ , IL4, IL10) y la fibrólisis (TNF $\alpha$ , INF $\gamma$  e IL-1). En la inflamación patológica, juegan un papel importantísimo las especies reactivas de oxígeno (ROS) porque son precursoras y mediadoras de la inducción de las metaloproteinasas.

En síntesis, se puede mencionar que el intersticio es una estructura dinámica y viva, que se remodela continuamente y participa en procesos fisiológicos y patológicos.

CUADRO 3



La rigidez mecánica del intersticio tiene un gran impacto tanto en la expresión de los genes del reloj como en su capacidad para conducir los ritmos circadianos. Los intersticios rígidos amortiguan la amplitud de los relojes circadianos mientras que, por el contrario, los intersticios blandos permiten tener ritmos circadianos de gran amplitud.

En un estudio sobre la dinámica circadiana de la activación y su capacidad de conducir una movilización rítmica de los fibroblastos durante la cicatrización de heridas, se comprobó que tanto las heridas como las quemaduras padecidas durante el día cicatrizan y se curan más rápidamente que las mismas lesiones ocurridas durante la noche<sup>3</sup>. Por lo tanto, debido a los ritmos circadianos, el intersticio puede encontrarse en homeostasis o en no homeostasis (**ver Cuadro 4**).

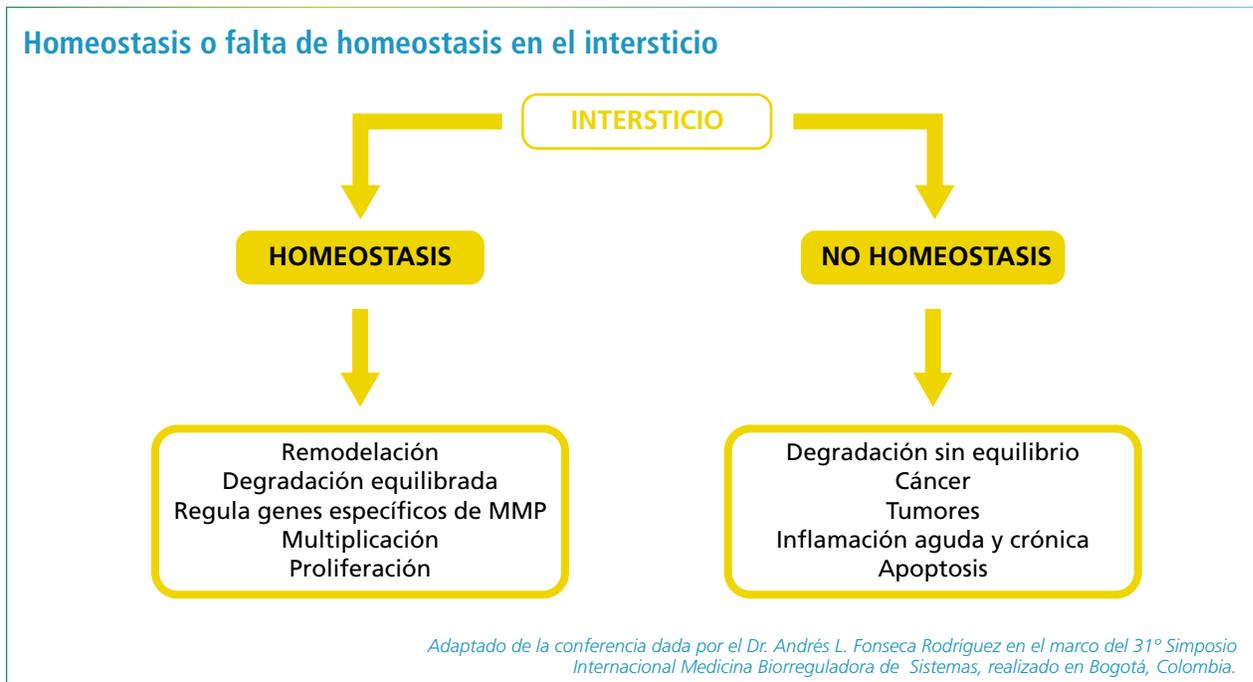
Es importante notar que el sistema tiende a generar un equilibrio dinámico entre estos dos estados. Hans-Heinrich Reckeweg ha dicho que las enfermedades siempre están asociadas a trastornos de los ritmos, razón por la cual existe un corte biológico diferente en cada individuo.

Ahora bien, ¿cómo deberían comenzar los procesos de detoxificación? Para los órganos emuntoriales, se puede utilizar el Detox Kit, pero puede suceder que estos órganos estén funcionando perfectamente mientras que la matriz se encuentra deteriorada debido a la polimerización. En este caso, se debe utilizar Galium Heel™. Esta formulación multicomponente:

- Disminuye bastante la producción de ROS intracelular en los fibroblastos
- No afecta significativamente la distribución del ciclo celular
- Disminuye en forma específica la expresión de colágeno tipo III
- Aumenta la expresión de colágeno tipo I
- Aumenta la expresión de MMP3.

Es decir que Galium-Heel™ despolimeriza la matriz y permite drenar con mayor facilidad a través de los órganos emuntoriales<sup>4</sup>. Otros compuestos como Pulsatilla compositum™ y Thyreoidea compositum™ contienen sulfur, que es el componente ideal para desbloquear a cualquier paciente desde la homeopatía unicista.

CUADRO 4



### Para finalizar, se puede mencionar:

- Como un iceberg, cuya punta proporciona solo un vistazo de lo que está debajo de la superficie, la importancia de la organización temporal circadiana para la salud y la enfermedad podría ser profunda.
- De hecho, llevar el tiempo a la medicina a principios del siglo XXI puede transformar la medicina de la misma manera que lo hizo Albert Einstein al traer el tiempo a la física a principios del siglo XX.
- Lo que se tiene, por ahora, es solo la punta del iceberg.

### Referencias:

1. Pischinger A. *The extracellular matrix and ground regulation. Basis for a Holistic Biological Medicine.* Hartmut Heine Editor. 2006.
2. Lieleg O & Ribbeck K. *Biological hydrogels as selective diffusion barriers.* *Trends in Cell Biology.* 2011;21 (9):543-551. doi:10.1016/j.tcb.2011.06.002
3. Hoyle NP, et al. *Circadian actin dynamics drive rhythmic fibroblast mobilization during wound healing.* *Sci Transl Med.* 2017;9(415):eaa12774. doi:10.1126/scitranslmed.aal2774
4. Benvenuto M, et al. *Effects of a natural multi-component compound formulation on the growth, morphology and extracellular matrix production of human adult dermal fibroblasts.* *Exp Ther Med.* 2019;18(4):2639-2647. doi:10.3892/etm.2019.7872



**CIRCLE  
PRESS**

www.circlepress.info  
0054 11 4784 5129

#### **Revista de divulgación científica, de distribución gratuita y dirigida a profesionales de la salud.**

Los datos y resultados presentados en este material se obtuvieron de una conferencia médica y la información resumida puede ser preliminar y estar sujeta a cambios. Estos datos se incluyen solo para la capacitación del médico y la información tiene fines exclusivamente educativos. Las opiniones de este artículo pertenecen a los autores y conferencistas y no reflejan recomendaciones o sugerencias del laboratorio patrocinante.

**Resumen elaborado por el Staff de Circle Press a partir de su presencia en el Simposio.**

**Imagen de tapa: Shutterstock.com**

