

Estudios genómicos y coronavirus (COVID-19).

Una ponencia sobre el estudio de la enfermedad desde la expresión de genes intestinales publicado en 2020 y su respaldo por investigaciones científicas independientes de 2021 y 2023.

Álvaro Millán Macías. Diplomado en Enfermería por la Universidad de Cádiz, licenciado en Veterinaria por la Universidad de Córdoba y diplomado en Acupuntura Veterinaria por IVAS.

1. Presentación y justificación del trabajo sobre COVID-19.

La exposición del artículo científico sobre coronavirus que presenté en el año 2020 requiere un breve repaso de mi trayectoria profesional, y la explicación de algunos conceptos teóricos que ayuden a comprender cómo y por qué lo presenté a la revista Homeopathic Links de la editorial Thieme. El trabajo titulado ***The Intestinal Perspective of COVID-19: NOS2 and AOC1 Genes as Epidemiological Factors, and a Homeopathic Approach to their Functional Improvement***¹ (**La perspectiva intestinal del COVID-19: los genes NOS2 y AOC1 como factores epidemiológicos y un enfoque homeopático para su mejora funcional**) fue el artículo original de cabecera de la edición especial sobre coronavirus, que la citada revista homeopática internacional publicó en septiembre del año de la pandemia. El camino recorrido hasta ese momento está lejos de tener relación con el sector de la investigación, pues me dedico a la clínica de pequeños animales y presto asesoramiento y servicio en caballos, ganado y cualquier otro animal cuando se requieren tratamientos no convencionales. Por este tipo de terapias entendemos, en mi caso, la acupuntura y la homeopatía como las más destacadas. Mi interés por estos tratamientos naturales empezó justo al terminar la carrera de Veterinaria en el año 2010, aunque previamente había tenido contacto con otras modalidades. Así, por ejemplo, tuve curiosidad por la fitoterapia cuando estudiaba Enfermería en Cádiz y disponía del vademécum de plantas medicinales, facilitado por un familiar con cargo en el Colegio de Farmacia. E incluso había practicado la reflexología podal como coadyuvante en el manejo del dolor, pero no comencé a ejercer estas medicinas alternativas hasta que tuve la facultad de prescribir.

La primera vez que escuché la palabra homeopatía cursaba 3º de Veterinaria y fue el profesor de farmacología quien, el primer día de clase, hizo la distinción entre la anterior y la alopatía en la diapositiva inicial, como formas contrarias de enfoque terapéutico. Dado que el temario solo contemplaba los medicamentos convencionales, tras esa breve mención no volví a saber de la homeopatía hasta el ya citado 2010. Recuerdo que, cuando llegó el momento de estudiar patología médica y enfermedades infecciosas en el segundo ciclo de Veterinaria, surgió un conflicto en mi interior. Tenía que aceptar o discrepar sobre la manera de enfocar el estudio de los procesos morbosos, como entidades que afectan a todos por igual con cuadros clínicos definidos, y, sobre todo, asumir que los tratamientos para ciertas enfermedades complicadas,

como por ejemplo la leishmaniosis, eran y son tan limitados. Básicamente me preguntaba por qué hay pacientes que desarrollan unas patologías con distinta gravedad y otros que no, y por qué para esos problemas había solo algunos fármacos convencionales con resultados variables en cuanto a su eficacia. Así que me decía a mí mismo: ¿Esto es todo lo que hay? ¿De verdad no se puede hacer más con lo que se sabe de etiología, patogenia, fisiopatología, síntomas y diagnóstico? El procedimiento no me cuadraba y me resultaba claro que faltaba algo. Entonces llegó a mis manos el manual *Los animales y la homeopatía*,² del doctor Flavio Briones Silva. Tras leerlo a fondo con expectación y entusiasmo, por las posibilidades terapéuticas que brinda frente a las más variadas alteraciones de la mente y el cuerpo, decidí probar los medicamentos homeopáticos en perros de la familia que vivían en el campo, pues padecían infecciones con frecuencia. Un macho y una hembra respondieron rápidamente a *Silicea terra* y *Pulsatilla nigricans* respectivamente para supuraciones en la piel, mientras que otra perra mejoraba a su ritmo de la leishmania, hasta controlar todos sus síntomas con *Thuya occidentalis* (> **imagen 1**). Era y sigue siendo difícil prescribir la homeopatía correcta, pero estaba y continúa estando claro que los medicamentos funcionan, por lo que entraron a formar parte de mi botiquín.



Imagen 1. Leishmaniosis controlada con *Thuya occidentalis*. Foto de la izquierda tomada en septiembre de 2009, en una de las muchas recaídas de Wendy. Foto de la derecha realizada en marzo de 2011, tras 8 meses de tratamiento exclusivamente homeopático. Caso publicado en 2013.³

Al año siguiente de introducirme en el mundo homeopático, concretamente en 2011, comencé a estudiar acupuntura tras encontrar casualmente por internet el máster de la Sociedad Internacional de Acupuntura Veterinaria (IVAS – International Veterinary Acupuncture Society), impartido en Madrid. Durante esta formación en medicina tradicional china (MTC), conocí la posibilidad de combinar homeopatía y acupuntura de manera sinérgica para beneficio del paciente. En mi práctica clínica he comprobado que, cuando se trata con agujas un punto de acupuntura correspondiente a un órgano cuya disfunción cuadra con el conjunto de síntomas del enfermo, administrar un medicamento homeopático cuyas características terapéuticas van en consonancia con las propiedades de ese mismo punto aumenta la eficacia del tratamiento. Esto es importante respecto a la publicación sobre genómica y coronavirus, porque ha sido imprescindible utilizar la conexión entre ambas disciplinas médicas para desarrollar la investigación, como se verá más adelante.

Desde el mismo 2011 hasta 2020 pasé consulta de medicina natural en el centro veterinario Vetenatura de Sevilla capital, junto a la Plaza de la Encarnación (“Las Setas”). Allí fui adquiriendo experiencia como acupuntor y obteniendo resultados del tratamiento conjunto de acupuntura y homeopatía en perros y gatos (> imágenes 2 y 3).



Imagen 2. Lesiones micóticas multifocales tratadas con acupuntura y homeopatía combinadas. Caso médico del año 2015, cuando vinculaba el medicamento homeopático *Silicea terra* con el meridiano hormonal y circulatorio de Triple Recalentador. Relación establecida por el Dr. Are Thoresen.⁴



Imagen 3. Absceso tratado con *Silicea terra*. Caso publicado en 2019,⁵ pero resuelto años atrás. En esa ocasión, la acupuntura se realizó sobre el punto del sistema inmune 6 de Bazo (6B).

Poco a poco fui relacionando puntos concretos de meridianos de acupuntura con su medicamento homeopático correlativo, en virtud de las características comunes de ambos. En este aspecto, he ido evolucionando hasta discrepar de algunas de las vinculaciones sugeridas por autores que me han precedido en el trabajo de emparejar ambas terapias naturales complementarias.^{4,6} Pongamos un ejemplo de relación entre punto de acupuntura y alta dilución homeopática. Si queremos estimular el meridiano de Hígado para ayudar en las funciones celulares de nutrición y transformación de aquellos órganos y tejidos sobre los que influye dicho

canal (hígado, músculos, tendones, neuronas), tenemos que colocar la aguja de acupuntura en su punto Tierra que es el 3H. Este se puede combinar con *Nux vomica*, porque en sus indicaciones leemos que es útil para las consecuencias del abuso de bebidas, alimentos y/o sustancias activas (fármacos, drogas, alcohol, café, etc.) sobre el aparato digestivo y otros órganos de distintos sistemas corporales.⁷ Se trata de detoxificación, que es un proceso de transformación de sustancias tóxicas en otras menos dañinas, pero hidrosolubles, para facilitar su eliminación.⁸ Y como la acción de transformar, al igual que la de nutrir, corresponde con la Tierra en la medicina tradicional china,⁹ es así como se combinan en este caso la acupuntura y la homeopatía de forma sinérgica, observándose el efecto conjunto en los resultados y aumentando la eficacia terapéutica. No obstante, llega un momento en que esta combinación no es suficiente, ya que los casos médicos se complican y, además, hay un interés personal por saber cuál es el mecanismo de acción específico que hay detrás de estos tratamientos. En mi caso, decidí investigar desde la homeopatía y utilizar la relación de sus medicamentos con los puntos de acupuntura para desarrollar una teoría.

Para poder plantear una hipótesis, en 2018 comencé a leer artículos publicados en canales especializados que hablan sobre las evidencias científicas de la homeopatía, ya estén relacionadas con las cualidades de sus medicamentos o hagan referencia al efecto que producen sobre las células. Algunos datos fundamentales al respecto son:

1. Los medicamentos homeopáticos no son un placebo a base de azúcar, pues contienen nanopartículas.¹⁰⁻¹³
2. Las nanopartículas constituyen la base de la nanomedicina como ciencia emergente.¹⁴
3. Las nanopartículas actúan en profundidad en las células provocando la expresión de genes.¹⁵
4. Las altas diluciones homeopáticas aplicadas en líneas celulares también inciden sobre el ADN, para que se expresen genes y se sinteticen proteínas.¹⁶

Partiendo de estas premisas, me planteé la posibilidad de que haya un gen clave para cada medicamento homeopático, pues estos pueden provocar la expresión de muchos y distintos genes según la dilución.¹⁷ Pero en mi opinión, uno solo de ellos puede justificar y sustentar la patogenesia en cuestión, siendo esta el conjunto de síntomas mentales y físicos producidos por la sustancia natural pura de la que procede la ultradilución medicinal de que se trate. Las fuentes de dichos síntomas son: a) la toxicología, debido al contacto accidental con la materia original tóxica; b) la experimentación con bajas dosis en el ser humano sano voluntario, siendo además uno de los fundamentos básicos de la homeopatía establecidos por el doctor Samuel Hahnemann en su *Organon de la medicina*;¹⁸ y c) la comunicación por parte de médicos y veterinarios en cuya práctica clínica hayan observado mejorías de síntomas o enfermedades con el uso de los medicamentos.¹⁹

Para dar con un gen clave que explique la capacidad curativa de un medicamento homeopático me apoyé en la medicina tradicional china. En ella se distingue entre las deficiencias y los excesos.²⁰ Una deficiencia se entiende como una carencia o disminución de función orgánica que propicia el desarrollo de síntomas consecuentes. Por su parte, un exceso es una dolencia muy aparente y llamativa que forma parte de las consecuencias de la deficiencia, y que tiende a encubrir esta como causa del problema. En definitiva, un síntoma por exceso salta a la vista, mientras que una lesión por deficiencia pasa desapercibida porque resulta invisible a los ojos del evaluador. Ejemplos de ambos extremos pueden ser, por un lado, los síntomas

estomacales como anorexia y vómitos que, por otro, suceden a la insuficiencia de los riñones. El trastorno digestivo es un exceso consecutivo al fallo renal, pues es la deficiencia de los riñones la que genera el acúmulo de toxinas en la sangre que produce la alteración del estómago. Se podría decir que este último órgano se “queja” de los efectos nocivos que le está produciendo el anterior y por eso las inflamaciones tienden a ser formas de exceso, ya que suelen ser consecuencia de una debilidad. No obstante, en este caso concreto la función gástrica puede acabar en deficiencia secundaria, si su discapacidad para la digestión se prolonga en el tiempo. Respecto a los riñones, el desequilibrio en el balance hídrico y en la emisión de orina de la nefritis crónica es una expresión de su deficiencia. Así que, tratar esta última es trabajar sobre la raíz de la enfermedad y actuar sobre el exceso es terapia sintomática, es decir, paliar las molestias de forma temporal.⁴ En mi caso, los tratamientos de acupuntura se centran en la deficiencia funcional, y como hay un sistema de 12 meridianos o canales energéticos principales que conectan con órganos, tejidos y células del cuerpo, la medicina tradicional china ayuda a localizar el gen clave en el organismo por cada medicamento homeopático relacionado. Para lograr esta vinculación gen-homeopatía-MTC decidí indagar en la subexpresión o inhibición génica, como forma de insuficiencia y herramienta básica para dar con aquel que sustente las características sintomáticas de un medicamento concreto. Por suerte, estos estudios genéticos existen, aunque no enfocados en la homeopatía, y se realizan en el laboratorio mediante técnicas como el *knockout*, que es el bloqueo funcional de un gen por eliminación o supresión de su capacidad para expresarse y generar su proteína codificada.²¹

En el siguiente cuadro (> **tabla 1**), se citan ejemplos de medicamentos homeopáticos y sus genes y proteínas correlativos, basándose la relación en la similitud existente entre la patogénesis de cada medicamento y los efectos sobre el organismo, normalmente de ratones, que tiene el *knockout* del correspondiente gen (tener en cuenta que también se puede recurrir a otros tipos de investigaciones para sustentar el vínculo). Además, las funciones de la proteína expresada por ese gen tienen que verse reflejadas en las características principales de su medicamento vinculado, de tal manera que sea sencillo justificar por qué la regulación negativa de dicha proteína, por subexpresión génica, puede producir los síntomas más destacados de la patogénesis analizada.

Medicamento homeopático, su origen y naturaleza.	Gen/proteína que en subexpresión puede explicar la patogénesis del medicamento.
<i>Aconitum napellus</i> (acónito, planta).	NAT (transportador de noradrenalina).**
<i>Alumina</i> (óxido de aluminio, mineral).	SOD1 (superóxido dismutasa 1).**
<i>Argentum nitricum</i> (nitrato de plata, mineral).	SLC5A1 o SGLT1 (cotransportador de sodio y glucosa 1).**
<i>Arsenicum album</i> (anhídrido arsenioso, mineral).	AOC1 (aminooxidasa contenedora de cobre 1) / DAO (diaminooxidasa).*
<i>Lycopodium clavatum</i> (licopodio, planta).	TPH1 (triptófano hidroxilasa 1) / 5-HT (5-hidroxitriptamina o serotonina).**
<i>Mercurius solubilis</i> (mercurio soluble, mineral).	GLUL (glutamato-amonio ligasa).*
<i>Nux vomica</i> (nuez vomitiva del árbol la estriquina, planta).	HNMT (histamina N-metil transferasa).**
<i>Silicea terra</i> (dióxido de silicio, mineral).	NOS2 (óxido nítrico sintasa 2) / iNOS (óxido nítrico sintasa inducible).*

<i>Tuberculinum</i> (tuberculina de Koch, bioterápico o nosode).	MIF (factor inhibidor de la migración de macrófagos).**
<i>Veratrum album</i> (veratro blanco, planta).	SLC6A4 o SERT (transportador de serotonina).**

Tabla 1. Correlación entre medicamentos homeopáticos y gen/proteína inhibidos/subexpresados. Gen y proteína suelen tener el mismo nombre, salvo cuando se separan por una barra espaciadora. La naturaleza de un medicamento hace referencia a si procede de un animal, de una planta, de un mineral (puede ser de síntesis química a partir de otras sustancias naturales), o de una enfermedad (su producto se conoce como bioterápico o nosode, y se diferencia de los anteriores en que aquellos tienen un origen fisiológico).

*Publicados en artículos científicos como mecanismos de acción teóricos.

**Pendientes de sustentación y publicación.

Estas vinculaciones teóricas las he ido introduciendo en casos clínicos satisfactoriamente resueltos con terapias naturales, siendo la homeopatía la base del tratamiento. Las siguientes fotografías corresponden a dos de estos casos (> imágenes 4 y 5). El primero ya ha sido publicado en Homeopathic Links (editorial Thieme) y expone el mecanismo de acción de *Mercurius solubilis* a través del gen GLUL,²² mientras que el segundo está en plena redacción en este año 2024 y en él se pretende justificar la relación de *Tuberculinum* con el gen MIF. Ambos remedios homeopáticos y genes aparecen en la tabla anterior.

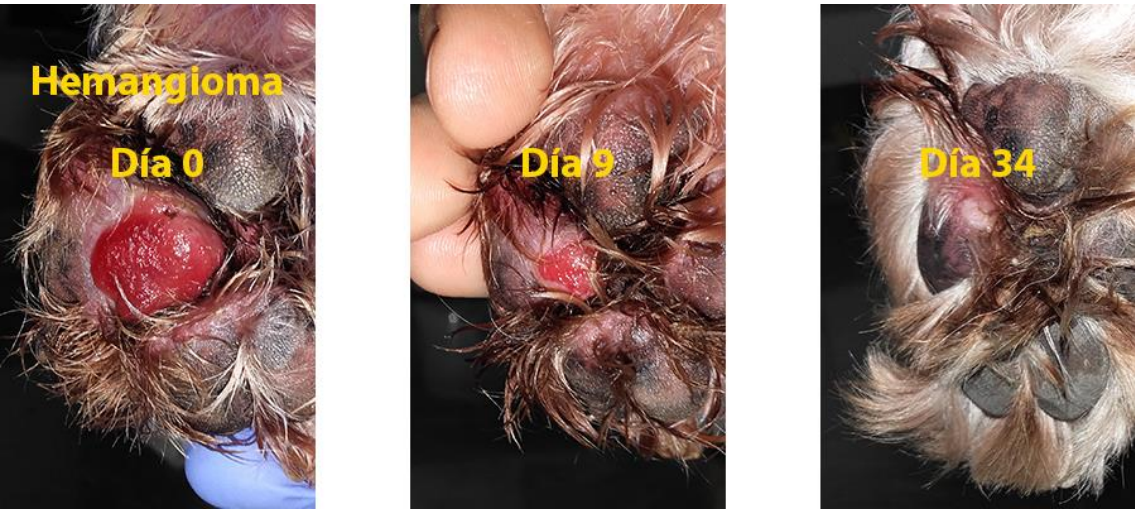


Imagen 4. Hemangioma tratado con *Mercurius solubilis*. Aquí se expone la relación del medicamento con el gen GLUL. Caso publicado en 2021.²²



Imagen 5. Descemetocel tratado con Tuberculinum. Aquí se vinculará la patogenesia del remedio homeopático con el gen MIF. Caso en proceso de publicación en el presente 2024.

Tras dos años estableciendo relaciones entre genes inhibidos y sus correspondientes proteínas subexpresadas con los síntomas de las patogenesias homeopáticas, en la primavera de 2020 llegó la pandemia del coronavirus. Las publicaciones iniciales hablaban de trastornos gastrointestinales en los primeros pacientes y, aunque rápidamente viraron al enfoque de la enfermedad como un proceso respiratorio, decidí mirar si los genes que había estudiado en relación con *Arsenicum album* y *Silicea terra* podían tener influencia en la infección. Tanto AOC1 como NOS2 participan en el metabolismo de las aminas biógenas, que son sustancias nitrogenadas derivadas de la degradación de aminoácidos. Entonces recordé en seguida que un artículo hablaba de la importancia de esas aminas para el desarrollo de los virus en las células, pues son factores nutricionales y de crecimiento tanto para el huésped como para el agente infeccioso. Y así comenzó la investigación que dio lugar a la publicación citada al comienzo de esta presentación: ***The Intestinal Perspective of COVID-19: NOS2 and AOC1 Genes as Epidemiological Factors, and a Homeopathic Approach to their Functional Improvement***¹ (**La perspectiva intestinal del COVID-19: los genes NOS2 y AOC1 como factores epidemiológicos y un enfoque homeopático para su mejora funcional**), revista Homeopathic Links (editorial Thieme, 2020). A continuación, se exponen las distintas secciones que este artículo comprende (traducido del original).

Nota importante: las referencias bibliográficas del artículo se han obviado para facilitar la lectura y evitar que el presente documento sea demasiado extenso. Para consultar dicha bibliografía se deberá acudir a la publicación original adjunta. Por otro lado, se ha añadido contenido explicativo en color azul para aclarar conceptos, pudiendo tratarse de párrafos completos, frases sueltas, ilustraciones o notas. Este material adicional sí incluirá referencias bibliográficas si procede. La traducción del manuscrito original mantiene la letra en negro.

2. Resumen (abstract).

La nueva enfermedad pandémica COVID-19 ha causado estragos en todo el mundo. Su agente infeccioso, SARS-CoV-2, utiliza dos enzimas humanas clave conocidas como convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2) para invadir las células del cuerpo. La primera está codificada por el gen ACE2 y la segunda por el gen TMPRSS2. Ambos tienen una expresión sobresaliente de ARN y proteínas en el intestino delgado en comparación con otros tejidos. Esta ubicación destacada puede estar relacionada con la principal vía de entrada del SARS-CoV-2 al organismo. En el proceso de infección, otros dos genes pueden desempeñar un papel fundamental: NOS2, que expresa la enzima óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), y AOC1, que codifica la diaminoxidasa (DAO). Ambos también destacan en el intestino delgado y participan en el metabolismo de las poliaminas. Estas aminos biógenas son importantes para la replicación viral y aumentan cuando los genes NOS2 y AOC1 se infraexpresan. Además, NOS2 muestra una correlación negativa con ACE2 y TMPRSS2, mientras que la histamina no degradada por DAO puede provocar una regulación positiva de ambos genes de los que el virus depende. En conjunto, estos datos sugieren que la inhibición o subexpresión de NOS2 y AOC1 determina la susceptibilidad para enfermar, aumentando el riesgo de infección. Por otro lado, se podría realizar un abordaje terapéutico de la enfermedad con medicamentos homeopáticos. Los experimentos muestran la capacidad de los remedios para estimular la expresión de genes y proteínas, pero aún no se ha establecido una correlación entre los síntomas de cada fármaco y estas expresiones. Aquí se procede a un análisis de las patogénesis de *Silicea terra* y *Arsenicum album* sustentado en la literatura científica. El objetivo es proponer una teoría sobre su relación con genes clave, cuyas proteínas expresadas en deficiencia pueden dar origen a la cadena de eventos que desequilibran el ambiente interno (homeostasis) y permiten el desarrollo de síntomas. *Silicea* parece estar relacionada con NOS2 (gen)/iNOS (proteína) y *Arsenicum* con AOC1 (gen)/DAO (proteína), siendo necesario realizar estudios que corroboren estos vínculos. Por tanto, el objetivo de este artículo es mostrar la importancia de los genes NOS2 y AOC1 en el desarrollo del COVID-19 y proponer una línea de investigación para evaluar si la homeopatía puede mejorar sus expresiones proteicas.

Palabras clave: COVID-19, ACE2, TMPRSS2, NOS2, AOC1, *Silicea terra*, *Arsenicum album*.

3. Introducción (y añadido: a la infección por COVID-19, con propuesta de los genes NOS2 y AOC1 como factores epidemiológicos).

SARS-CoV-2 es el agente causal de la enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19). Se ha demostrado que el virus necesita la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2)*, que permite la conversión de angiotensina II en angiotensina (1-7), para ingresar a las células humanas con su proteína de pico (S). SARS-CoV-2 utiliza ACE2 como receptor vírico para la entrada y la serina proteasa TMPRSS2* como cebador de la proteína S ([iniciador del proceso de invasión de la célula mediante la activación de dicha proteína](#)). Otras proteasas asociadas con la entrada de SARS-

CoV-2 en las células son las catepsinas B y L, que están codificadas por los respectivos genes CTSL y CTSL, pero no son indispensables como TMPRSS2. Aunque la enfermedad es principalmente un síndrome respiratorio agudo severo (SARS), con síntomas que van desde una forma de gripe leve hasta una neumonía crítica, se ha reportado la presentación de alteraciones intestinales como primera manifestación de la enfermedad.

***Nota:** las funciones fisiológicas de ACE2 y TMPRSS2 en el organismo humano son diferentes. La enzima ACE2 se encarga de convertir la angiotensina I en angiotensina (1-9), con efecto cardioprotector, y la angiotensina II en angiotensina (1-7), con efecto antihipertensivo por vasodilatación. Por su parte, la enzima TMPRSS2 participa en el catabolismo de proteínas para el correcto funcionamiento de las células, sobre todo en la próstata, los riñones, el páncreas y el tracto gastrointestinal. Sin embargo, ambas enzimas convergen en la actividad de permitir la entrada del virus SARS-CoV-2 en las células del hospedador al localizarse en la superficie celular.

Abordar la enfermedad desde el paciente es una buena manera de comprender su susceptibilidad. ACE2 y TMPRSS2 son genes con una destacada expresión de ARN y proteínas en el intestino delgado respecto al resto de tejidos corporales, incluso más que en el riñón y el intestino grueso, donde también puede tener lugar la replicación del virus según el modelo fisiopatológico que se discutirá después. ACE2 atrae la atención de los investigadores porque el virus necesita esta enzima ([proteína](#)) para ingresar a las células. Curiosamente, ACE2 tiene una correlación negativa con el gen NOS2, que codifica la enzima óxido nítrico sintasa inducible (iNOS; productora de óxido nítrico) y cuyo ARNm sobresale en el mismo tejido intestinal. Dicha correlación se ha observado en experimentos con angiotensina II, que es producida por la enzima convertidora de angiotensina 1 (ACE o ACE1) a partir de angiotensina I. La angiotensina II ejerce una respuesta proinflamatoria en las células del músculo liso vascular mediante la activación de la NADPH oxidasa ([NOX](#)) y el factor nuclear (NF)-κB, y la inducción del óxido nítrico de NOS2. La regulación positiva de ACE2 disminuye la expresión de los anteriores porque la angiotensina (1-7) reduce la actividad de la NADPH oxidasa, previene la activación de NF-κB y, por lo tanto, inhibe la inducción de iNOS ([ACE2 se opone a los efectos hipertensivos de ACE](#)). Aunque NOS2 modula las reacciones inflamatorias y la respuesta inmune, su frecuente participación en la fisiopatología de la inflamación convierte al óxido nítrico inducible (iNO) en un objetivo para la inhibición farmacológica. Además, la actividad protectora vascular de ACE2 invita a su estimulación medicinal, que puede resultar en una regulación negativa combinada de NOS2 y una regulación positiva de ACE2 como se señala en el estudio referido ([ver referencia 7 en la bibliografía del artículo original](#)).

***Aclaración al párrafo:** se puede ver que en la práctica clínica hay una tendencia a la regulación positiva de ACE2, que facilita la entrada de SARS-CoV-2 en la célula, y la regulación negativa de ACE y NOS2, por considerarse generadores de inflamación. Sin embargo, no se contempla la importancia de NOS2 en la lucha contra los patógenos, ni su participación en el metabolismo de las poliaminas como factores intracelulares de crecimiento para la replicación del virus.

El gen AOC1 codifica la diaminoxidasa (DAO; antes conocida como histaminasa). Esta es una enzima contenedora de cobre con alta expresión en el intestino delgado. Su función es desaminar aminas biógenas procedentes de los alimentos. Su sustrato principal es la histamina ([derivada de la histidina](#)) periférica y extracelular, en contraste con la enzima degradadora intracelular y del sistema nervioso central histamina N-metil transferasa (HNMT). Sin embargo, la DAO también cataboliza la 1-metilhistamina, la agmatina ([derivada de la arginina](#)), la

cadaverina (derivada de la lisina) y las llamadas poliaminas putrescina (derivada de la ornitina), espermidina (derivada de la putrescina) y espermina (derivada de la espermidina). Las poliaminas son necesarias para la replicación viral, por lo que la importancia de la histaminasa periférica es que desempeña un papel en la regulación de la cantidad de poliaminas en el cuerpo. La histamina también debe regularse, asumiendo una modulación en la señalización de una respuesta inmune adecuada, lo que en conjunto reducirá el riesgo de infecciones.

En resumen, si NOS2 y AOC1 se subexpresan o regulan negativamente, los virus disponen de más factores de crecimiento para su replicación y diseminación por el organismo.

Como iNOS y DAO participan en el metabolismo de las poliaminas, este artículo tiene como objetivo construir un modelo fisiopatológico para el COVID-19 basado en la relación entre los genes ACE, ACE2, TMPRSS2, NOS2 y AOC1 (por su expresión sobresaliente en el intestino delgado en comparación con otros órganos y tejidos corporales, siendo el tracto intestinal el punto de partida de la infección sistémica). Para ello, en las diferentes secciones del manuscrito se abordan los siguientes aspectos:

- La base biológica de la enfermedad desde la subexpresión o inhibición del gen NOS2 o el gen AOC1, y los factores genéticos y ambientales que favorecen dichas deficiencias funcionales.
- Las características fisiológicas comunes de NOS2 y AOC1 para entender la infección más allá del metabolismo de las poliaminas.
- La fisiopatología en un modelo a escala genómica derivada de los puntos anteriores, donde la familia del interferón (IFN) puede marcar la diferencia entre los genes NOS2 y AOC1 en relación con la infección por SARS-CoV-2.
- Los medicamentos homeopáticos cuyas patogenesias muestran una correlación con las discapacidades de iNO y DAO, y que servirían para tratar el COVID-19 junto con medidas básicas (dieta, hábitos saludables, etc.).

4. Sección 1: La importancia de los GENREs, los polimorfismos, la epigenética y los factores ambientales que interaccionan con los genes NOS2 y AOC1, o sus productos proteicos finales, para el desarrollo de infecciones tras la subexpresión o inhibición génica (deficiencia funcional).

Los modelos metabólicos a escala del genoma (GENREs) constituyen una herramienta fundamental para comprender la fisiología y la bioquímica mediante la expresión de genes y proteínas. Esto nos permite entender el funcionamiento del cuerpo humano y el de otros organismos vivos para los que hay estudios GENREs. Estas investigaciones facilitan la comprensión de la función de una proteína a través del análisis de los tejidos del cuerpo donde el gen que la codifica se expresa. Así, el desarrollo de una enfermedad se puede explicar mediante la construcción del proceso desde el órgano o células donde destacan dicho ARN y proteína. En resumen, ayuda a establecer la patogenia y la fisiopatología.

Los siguientes gráficos, tomados del proyecto *The Human Protein Atlas* versión 23.0, muestran la importancia de los modelos GENREs para comprender mejor las funciones que los genes y sus proteínas codificadas desempeñan en la salud y la enfermedad (> **gráficos 1 a 4**). Usaremos como ejemplos ACE y ACE2 por su inclusión en este artículo e importancia en la infección por SARS-CoV-2. Como se ve, ambos genes y sus respectivas enzimas convertidoras de angiotensinas tienen una expresión sobresaliente en el intestino delgado respecto a otros tejidos. Esto confiere a esta parte del tubo digestivo un papel importante en la regulación del aparato circulatorio y la vasculatura de todo el organismo, siendo una relación que los médicos chinos ya establecieron hace milenios en su medicina tradicional, al considerar que el Intestino Delgado, como meridiano de acupuntura, debía formar pareja Yin-Yang con el canal de Corazón.⁹ Hoy día, hay publicaciones occidentales basadas en la ciencia sobre esta vinculación.²³⁻²⁶ El caso es que, además del papel general del intestino en la regulación de la presión sanguínea y de la integridad estructural de los vasos sanguíneos,²⁷ en la que participan las angiotensinas (1-7) y (1-9) producidas por ACE2,²⁸ hay una función local por parte de la anterior enzima y de ACE que es la de regular el tono de los vasos sanguíneos mesentéricos para la absorción de nutrientes.²⁹ La vasodilatación mediada por la enzima convertidora de angiotensina 2, al formar angiotensina (1-7), va a favorecer el aumento de la permeabilidad vascular para el paso del contenido de la luz intestinal hacia la sangre. Por su parte, la vasoconstricción provocada por la enzima convertidora de angiotensina I, al formar angiotensina II, va a permitir poner límites al flujo de nutrientes hacia la circulación portal, e incluso detener el proceso hasta que sea necesario digerir de nuevo. Esta simplificación de la fisiología de la asimilación, que sin duda es más compleja, sirve para comprender que los genes ACE y ACE2 destacan en el intestino delgado porque son fundamentales para la función de digestión.²⁹ Si llevamos este balance entre la vasoconstricción de ACE y la vasodilatación de ACE2 al terreno del coronavirus, será fácil entender que la inhibición de ACE, por factores que más adelante veremos, y la sobreexpresión de ACE2, como parte del desequilibrio homeostático que permite la entrada del virus SARS-CoV-2 en los enterocitos, causa un aumento de la permeabilidad vascular que facilitará el paso de los viriones replicados hacia la circulación sanguínea. El proceso se verá favorecido por la subexpresión coexistente de NOS2 o AOC1 planteada en el presente artículo, teniendo las enzimas codificadas por ambos genes funciones intestinales tan importantes como controlar el paso de sustancias a través de la pared intestinal, o limitar la formación de aminas biógenas como factores de crecimiento celular que, fuera de control, propiciarán la multiplicación de partículas víricas o la generación de células cancerosas. En la siguiente sección se detallarán todas las actividades en que participan los tandems de genes y proteínas NOS2/iNOS y AOC1/DAO, para que se vea lo importantes que son para protegernos de infecciones con una justificable puerta de entrada desde el intestino, como es el COVID-19.

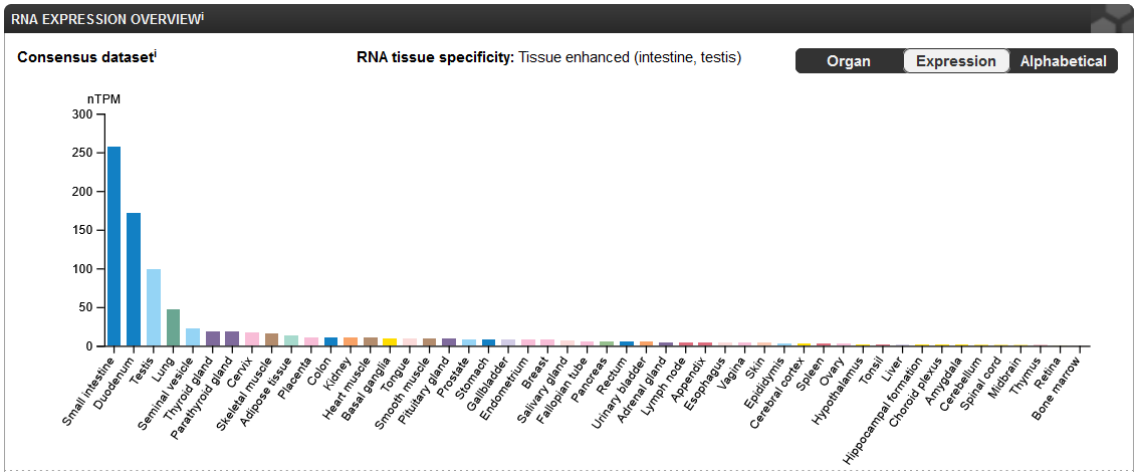


Gráfico 1. Expresión de ARN de ACE ordenada por órganos de mayor a menor (tomado del proyecto online The Human Protein Atlas versión 23.0: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000159640-ACE/tissue>).

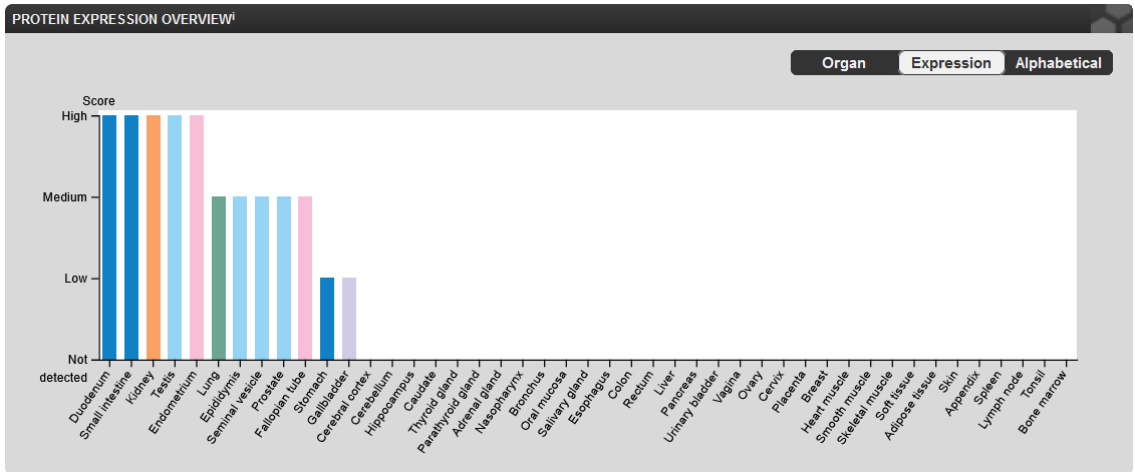


Gráfico 2. Expresión de proteína de ACE ordenada por órganos de mayor a menor (tomado del proyecto online The Human Protein Atlas versión 23.0: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000159640-ACE/tissue>).

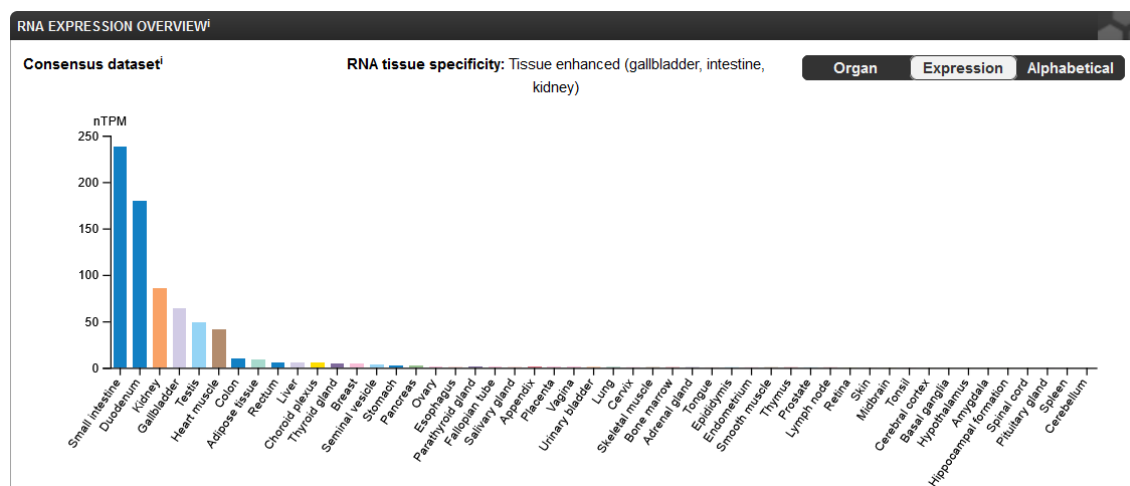


Gráfico 3. Expresión de ARN de ACE2 ordenada por órganos de mayor a menor (tomado del proyecto online The Human Protein Atlas versión 23.0: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130234-ACE2/tissue>).

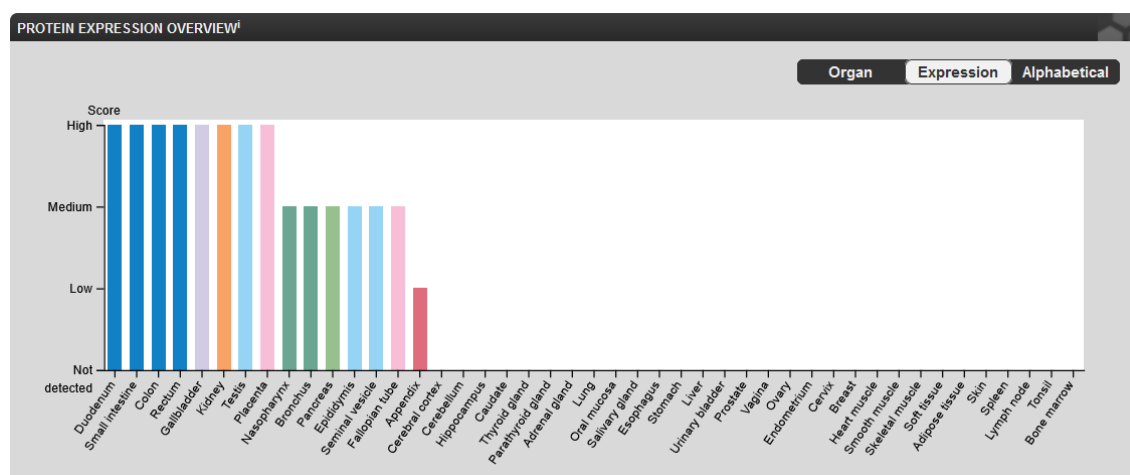


Gráfico 4. Expresión de proteína de ACE2 ordenada por órganos de mayor a menor (tomado del proyecto online The Human Protein Atlas versión 23.0: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130234-ACE2/tissue>).

La construcción del presente modelo de desarrollo de enfermedad comienza con la proposición de la existencia de una deficiencia funcional básica o primaria, que correspondería con uno de los genes NOS2 o AOC1 y que resultaría en un estado de inhibición, bloqueo o subexpresión, que conduce a la incapacidad funcional de sus respectivos productos proteicos finales iNOS o DAO. Este enfoque es fruto de la combinación entre la perspectiva de la enfermedad como un estado de deficiencia en la medicina tradicional china y la corriente médica homeopática unicista de asignar un único remedio ultradiluido al paciente para resolver todos sus síntomas. En la experiencia del autor, la fusión de dichos sistemas terapéuticos, ya reflejados en manuales médicos, mejoran la eficacia clínica, porque ayudan al diagnóstico basado en una mejor comprensión de la manera más probable en que un proceso patológico puede ocurrir. En la última sección del artículo sobre el tratamiento homeopático propuesto para combatir la infección por coronavirus, la información sobre cómo establecer la relación entre los medicamentos y los genes estimulados por estos será ampliada.

Continuando con las explicaciones, desde que el doctor Samuel Hahnemann estableció los fundamentos de la homeopatía, una enfermedad crónica es una condición patológica que resulta de un estado previo de debilidad. Dicha debilidad constituye una diátesis o predisposición a enfermar de cierta manera. Esta susceptibilidad hace posible el desarrollo de procesos agudos, porque la sensibilidad a factores ambientales está aumentada. El concepto está brillantemente resumido en el parágrafo 31 del *Organon de la medicina* (> ver más abajo) y profundamente explicado en el *Tratado de enfermedades crónicas* de Hahnemann, donde establece la relación entre la debilidad constitucional y el más antiguo miasma infeccioso llamado *Psora*. En la misma línea, el doctor James Tyler Kent trata de aclarar en su *Filosofía homeopática* cómo la compleja y contagiosa enfermedad psórica ha sido capaz de causar la susceptibilidad general del ser humano, para desarrollar enfermedades de múltiples formas desde tiempos inmemoriales. Para este famoso homeópata, la debilidad constitucional es el resultado de malos hábitos y estilos de vida insalubres. A pesar de que no trató de vincular ciencia y religión, algunas personas relacionan sus afirmaciones con el pecado original. El tiempo ha dado la razón al doctor Tyler Kent, pues el biólogo Richard Dawkins explica en su famoso libro *El gen egoísta* que los memes son los factores culturales y educacionales que influyen en la herencia genética.

Parágrafo 31 del Organon de la Medicina:

Las fuerzas enemigas, tanto psíquicas como físicas a que estamos expuestos en nuestra existencia terrenal, y que llamamos agentes morbíficos, no poseen incondicionalmente el poder de perturbar morbosamente la salud del hombre; solamente nos enferman cuando nuestro organismo está predispuesto y es susceptible a los ataques de la causa morbífica que puede estar presente, para ser alterado en su salud, perturbado y hecho a experimentar sensaciones y funciones anormales; de aquí que no produzcan la enfermedad en todos, ni en toda época.

Teniendo en cuenta todo lo dicho y considerando que todas las funciones corporales están reguladas por proteínas, la transición desde un estado fisiológico a una condición patológica se puede sustentar en una deficiencia funcional preexistente, en términos de regulación negativa de genes, que resulta en una menor expresión de ARN-mensajero y proteínas. Como la homeostasis es un estado de equilibrio, su alteración en la forma de subexpresión proteica suele ir acompañada de la sobreexpresión de otras sustancias, como mecanismo de compensación que toma parte en el cuadro clínico. En el caso del gen NOS2, la inhibición de la enzima iNOS resulta en una regulación positiva de la vía de la arginasa, debido a la competencia por el sustrato (> ilustración 1). Por su parte, la supresión del tándem AOC1/DAO conduce a un incremento de la biodisponibilidad de aminas biógenas, principalmente histamina y poliaminas (> ilustración 2).

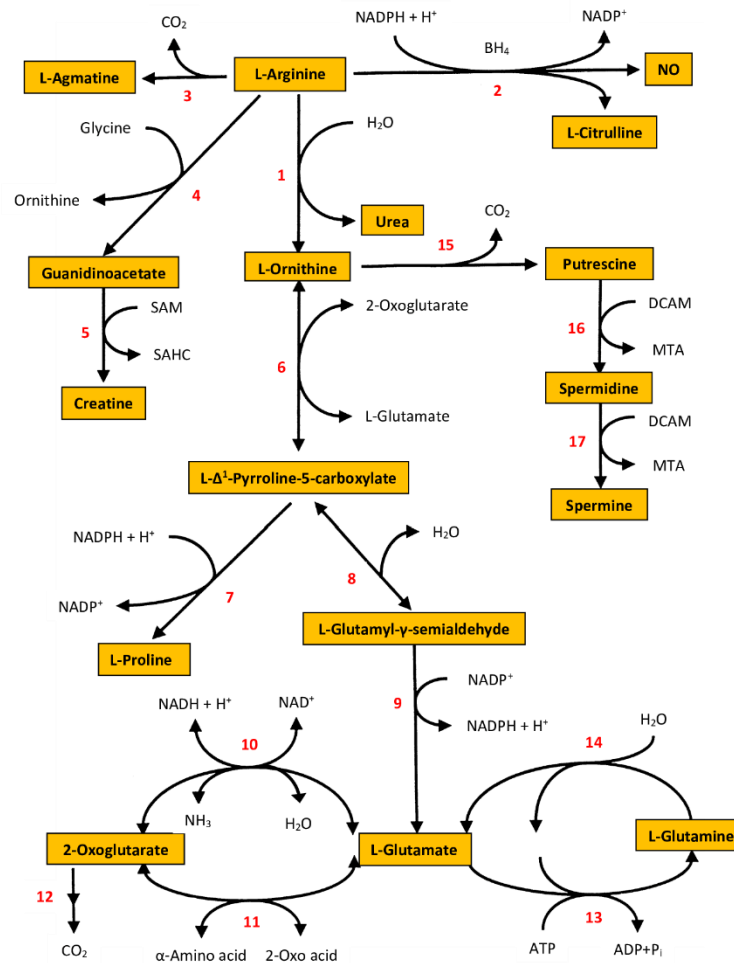


Ilustración 1. Vías del catabolismo de la arginina (tomado de Wu & Morris, 1998).³⁰ La arginina es el aminoácido a partir del cual se genera óxido nítrico u ornitina principalmente, que lleva a la síntesis de aminos biógenas, según actúe iNOS o la enzima arginasa respectivamente. Las enzimas que catalizan las reacciones indicadas en el esquema son: 1) arginasa; 2) óxido nítrico sintasa (NOS); 3) arginina descarboxilasa; 4) arginina:glicina amidinotransferasa; 5) guanidinoacetato N-metiltransferasa; 6) ornitina aminotransferasa (OAT); 7) P5C reductasa; 8) reacción espontánea, no enzimática; 9) P5C deshidrogenasa; 10) glutamato deshidrogenasa; 11) alanina aminotransferasa (ALT); 12) aspartato aminotransferasa (AST); 13) glutamina sintasa; 14) glutaminasa; 15) ornitina descarboxilasa (ODC); 16) espermidina sintasa; 17) espermina sintasa. La oxidación completa del 2-oxoglutarato derivado de arginina se produce mediante el ciclo del ácido cítrico (paso 12). Abreviaturas (siglas en inglés): DCAM, S-adenosilmetionina descarboxilada; MTA, metiltioadenosina; SAM, S-adenosilmetionina; SACH, S-adenosilhomocisteína; BH4, (6R)-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterina.

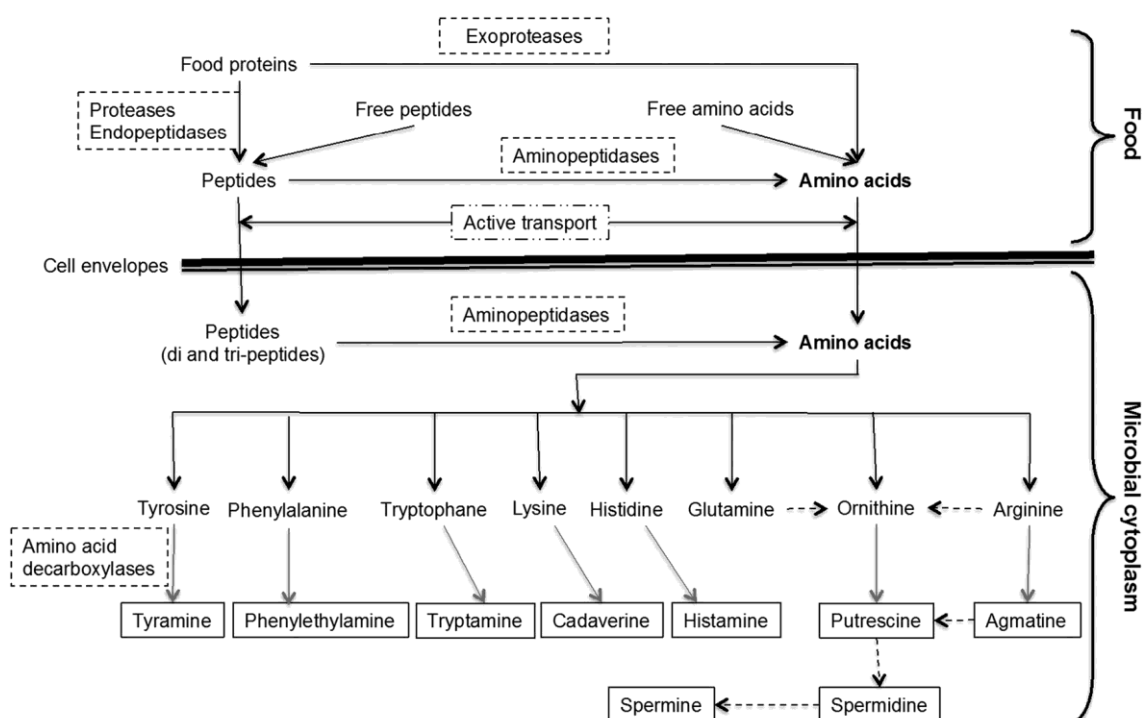


Ilustración 2. Aminas biógenas sintetizadas por los microorganismos intestinales (flora bacteriana), a partir de los aminoácidos derivados de la digestión de las proteínas de los alimentos (tomado con autorización de Benkerroum, 2016).³¹ Las flechas de línea continua representan reacciones de descarboxilación que conducen directamente a la formación de las aminas biógenas. Las flechas discontinuas indican aminas biógenas producidas a través de vías que difieren de una reacción de descarboxilación de 1 paso. Tal como se especificó en la introducción al artículo (punto 2 del presente manuscrito), la enzima DAO metaboliza la histamina, la agmatina, la cadaverina, la putrescina, la espermidina y la espermina, para evitar que causen efectos tóxicos en el organismo.

Llegado a este punto, ¿cómo se desarrolla una deficiencia funcional específica? La regulación negativa de la expresión de ARN y proteínas para cierto gen está relacionada con un factor biológico esencial: el fenotipo es la suma del genotipo y el ambiente. Dado que tenemos un ADN único, la forma de enfermar también es individual. Por tanto, los factores genéticos y ambientales determinan las deficiencias funcionales. Los principales elementos de tipo genético que definen la idiosincrasia de las patologías son los polimorfismos génicos y los factores epigenéticos. Los polimorfismos son pequeños cambios en la secuencia de nucleótidos, que modifican la funcionalidad de un gen promocionando o reduciendo su actividad, aunque también pueden existir alteraciones estructurales sin influencia en la función. Los agentes epigenéticos son factores ambientales, como sustancias que se unen al ADN o variables climáticas, que también modulan la expresión de genes mediante su subexpresión o sobreexpresión. Sin entrar en aspectos técnicos, ambos factores genéticos son la base de la evolución, y condicionan la salud y la enfermedad creando ventajas, susceptibilidades o predisposiciones, dependiendo de las circunstancias.

Hay estudios sobre polimorfismos del gen NOS2 en términos de sobreexpresión y subexpresión. La regulación positiva de regiones promotoras con incremento patológico de óxido nítrico se ha visto en enfermedades como el asma, la artritis reumatoide, en lesiones cardiovasculares y cáncer. Por otro lado, y favoreciendo el objetivo de este artículo, los

polimorfismos con regulación negativa de iNOS alteran el papel protector del óxido nítrico inducible frente a enfermedades infecciosas, como la tuberculosis, la hepatitis C y la malaria. Investigaciones sobre estas variabilidades genéticas revelan su existencia o ausencia de acuerdo con el tipo racial, pudiendo esto ser usado para comprender la morbilidad y mortalidad de la población. Respecto a la epigenética para NOS2, ejemplos de regulación positiva del óxido nítrico inducible son la hipometilación ([pérdida de grupos metilo](#)) y la fosforilación ([adición de grupos fosfato](#)), mientras que la regulación negativa ocurre por hipermetilación ([adición de grupos metilo](#)), ubiquitinación ([adición de la proteína ubiquitina](#)), SUMOilación ([adición de la proteína SUMO](#)) y, en relación con la competencia de los macrófagos frente a las infecciones, la acetilación ([adición de grupos acetilo](#)). El polimorfismo de un único nucleótido (single nucleotide polymorphism – SNP) es la variante para la deficiencia de AOC1/DAO, que explica la enfermedad conocida como intolerancia a la histamina. Su cuadro clínico está constituido por diversos síntomas mediados por los receptores de la histamina (H1R, H2R, H3R, H4R), entre los que se encuentran alteraciones respiratorias como congestión nasal, rinorrea, estornudos, tos, broncoconstricción y disnea.

Aunque la susceptibilidad para enfermar (diátesis) es genética, los polimorfismos y la epigenética interaccionan con factores medioambientales para causar patologías. Las **tablas 2 y 3** ([tablas 1 y 2 en el artículo original](#)) listan algunos de estos factores que pueden inhibir iNOS y DAO de distintas maneras. Algunos comentarios sobre los estudios referidos han sido añadidos para resaltar su importancia. Quizás, aquellos que son comunes para ambas enzimas podrían ser más relevantes para la infección por coronavirus, debido a la doble subexpresión proteica. Esto no es un ataque contra los citados factores, pues se ha hecho una selección variada para reflejar los posibles abusos en una sociedad global de consumo. Por tanto, el problema es la cantidad, la suma y la combinación de ellos. Seguramente el lector podrá pensar en otros muchos, ya sean de Occidente, de Oriente, de la medicina natural o de la medicina convencional.

Factores ambientales para el gen NOS2 y la enzima iNOS.	Estudios (referencias bibliográficas en el artículo original).
Alcohol etanol (dosis dependiente).	- La inhibición del ARNm de iNOS, debido al bloqueo del factor NF-κB, suprime la activación de STAT-1. - Inhibición de iNOS a nivel transcripcional y postranscripcional en macrófagos alveolares de pulmón de rata <i>in vivo</i> cuando se estimulan con LPS y DB-cAMP. - Inhibición de la expresión de ARNm de iNOS inducida por IL-1β en arterias mesentéricas superiores aisladas de rata.
Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs; dosis dependiente).	- El ácido acetilsalicílico, el ibuprofeno y sus análogos inhiben la enzima iNOS inducida por citoquinas, LPS o IL-1β a nivel transcripcional, deteniendo la activación del factor NF-κB. Ejemplos de estas evidencias a favor de la aspirina son experimentos con células progenitoras endoteliales humanas, ovarios de rata <i>in vitro</i>, células de músculo liso vascular bovino, fibroblastos cardíacos de rata, y hepatocitos y macrófagos RAW 264.7 de ratón. Los estudios sobre ibuprofeno y análogos son los últimos, y otros hechos con células gliales cerebelosas de rata y condrocitos articulares de conejo.

Corticoesteroides (dosis dependiente).	- La hidrocortisona y la dexametasona disminuyen la producción de NO dependiente de iNOS, al desestabilizar el ARNm de iNOS en células tratadas con LPS y/o IFN- γ , mediante un mecanismo que requiere síntesis de proteínas <i>de novo</i> en células endoteliales vasculares porcinas y macrófagos murinos J774. Los glucocorticoides también pueden regular la activación de iNOS por citoquinas y la producción de NO, limitando la disponibilidad del cofactor tetrahidrobiopterina (BH4) y del sustrato L-arginina.
Antibióticos (dosis dependiente).	- Las tetraciclinas doxiciclina y CMT-3 aumentan la degradación del ARNm de iNOS, y disminuyen la expresión de la proteína iNOS y la producción de NO en macrófagos murinos estimulados por LPS. - Los macrólidos claritromicina y azitromicina inhiben la producción de NO, y la expresión de ARNm y proteínas de iNOS en cultivos de células mononucleares y de médula espinal de rata <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> . - La polimixina B bloquea la producción de iNOS en macrófagos murinos RAW 264.7 expuestos a IFN- γ y LPS.
Zinc (dosis dependiente; a considerar por su presencia en suplementos, comida enriquecida y como excipiente en medicamentos).	- Regulación negativa de la expresión de proteínas y ARNm de iNOS, y reducción de la activación del promotor de iNOS mediada por citoquinas. La regulación de la expresión de iNOS, mediada por zinc, se debe a la inhibición de la actividad de transactivación del factor NF- κ B en células endoteliales de aorta de rata.
Plantas Jeju (dosis dependiente; a considerar por su uso como fitoterápicos en las medicinas tradicionales orientales).	- Inhibición de la producción de NO en macrófagos murinos RAW 264.7 activados por LPS. Entre los 260 tipos de extractos de plantas analizados, 122 mostraron una potente actividad inhibidora de la producción de NO. Plantas como <i>Malus sieboldii</i> , <i>Vaccinium oldhamii</i> , <i>Corylus hallaisanensis</i> , <i>Carpinus laxiflora</i> , <i>Styrax obassia</i> y <i>Securinega suffruticosa</i> tuvieron la inhibición más potente.
Plantas del género <i>Artemisia</i> (dosis dependiente; a considerar por su uso como fitoterápico en medicina natural).	- Supresión de iNOS por sesquiterpenos de varias especies de <i>Artemisia</i> en macrófagos murinos J774A.1 estimulados por LPS. - Inhibición de la activación de iNOS y del factor NF- κ B por lactonas sesquiterpénicas, como la artemisinina y la partenolida, en células T67 de astrocitoma humano estimuladas por citoquinas. - Supresión de la activación del factor NF- κ B, la expresión del gen iNOS y la producción de NO por <i>Artemisiae annuae</i> en macrófagos murinos RAW 264.7 estimulados por lipopolisacáridos.
Alimentos (dosis dependiente).	- Inhibición de la expresión de iNOS y de la producción de NO por aminas biógenas (agmatina, putrescina, espermidina, espermina), abundantes en alimentos fermentados (embutidos, anchoas, ahumados, leche cruda, quesos, yogures, masa madre de levadura, kéfir, tofu, otros fermentos vegetales, salsas, vinos, cervezas y alcoholes en general). Ejemplos del efecto inhibidor son experimentos con modelos de hipoxia y LPS/citoquinas en astrocitos

	murinos, microglía y células RAW264.7 para agmatina, modelo de LPS/citoquinas en hepatocitos de rata para poliaminas (putrescina, espermidina, espermina), y modelo de <i>Helicobacter pylori</i> en macrófagos murinos RAW 264.7 para espermina. - Inhibición de la expresión de la proteína iNOS por extractos de berenjenas de las especies <i>Solanum melongena</i> y <i>Solanum macrocarpon</i> en macrófagos murinos RAW 264.7. El proceso se potencia con etanol. - Inhibición de iNOS en el sitio de unión al sustrato por compuestos específicos de fuentes naturales (bayas, cerezas, maní o cacahuete y cardo mariano, como los más importantes). Tener en cuenta que la silibinina del cardo mariano se utiliza en fitoterapia. - Inhibición de iNOS por la curcumina, procedente de la cúrcuma, a nivel transcripcional y postraduccional en diferentes líneas celulares.
--	---

Tabla 2. Factores ambientales que pueden inhibir NOS2/iNOS. Abreviaturas de la tabla (siglas en inglés): DB-cAMP, AMP cíclico de dibutirilo; IFN- γ , interferón-gamma; IL, interleucina; LPS, lipopolisacárido bacteriano; NF- κ B, factor de transcripción nuclear kappa B; NO, óxido nítrico; STAT-1, transductor de señal y activador de la transcripción-1. Notas: se ha especificado en cada factor que el proceso depende de la dosis; entonces, se entiende que el problema es la suma y combinación de factores, es decir, el abuso de sustancias que son ampliamente consumidas en la sociedad. De hecho, algunos estudios pretenden resaltar las buenas propiedades de los inhibidores, ya que el óxido nítrico inducible está implicado en varios procesos fisiopatológicos. Por tanto, se puede deducir que lo importante es el equilibrio entre los compuestos biológicos para que la homeostasis sea posible.

Factores ambientales para el gen AOC1 y la enzima DAO.	Estudios (referencias bibliográficas en el artículo original).
Alcohol etanol (dosis dependiente).	- El vino y otras bebidas alcohólicas inhiben la diaminoxidasa y compiten como sustrato para la enzima aldehído deshidrogenasa, que interviene en la vía catabólica de la histamina.
Medicamentos inhibidores de la enzima (dosis dependiente).	- Antiarrítmicos (verapamilo, propafenona, quinidina), antibióticos (cefuroxima, cefotiam, ácido clavulánico, doxiciclina, isoniazida, frameticina, pentamidina), analgésicos (morfina, petidina, antiinflamatorios no esteroides, ácido acetilsalicílico, metamizol), antidepresivos/neurolépticos (amitriptilina, tranilcipromina, diazepam, inhibidores de la MAO, haloperidol), antieméticos/procinéticos (metoclopramida), antihistamínicos (prometazina, cimetidina, difenhidramina), antihipertensivos (verapamilo, alprenolol, dihidralazina), antirreumáticos (acemetacina), antipalúdicos (cloroquina),

	broncodilatadores (aminofilina, teofilina), diuréticos (furosemida, amilorida), mucolíticos/expectorantes (N-acetilcisteína, ambroxol), relajantes musculares (alcuronio, pancuronio, D-tubocurarina), narcóticos (tiopental), anestésicos locales (prilocaína), agentes cardiotónicos (dobutamina), antisépticos (acriflavina). - Entre los inhibidores más potentes se encuentran la cloroquina, el ácido clavulánico, la cimetidina, el verapamilo, la D-tubocurarina, el pancuronio, el alcuronio, el cefotiam y la cefuroxima.
Medicamentos inactivadores de piridoxina (vitamina B6; dosis dependiente).	- Antihipertensivos (hidralazina), antibióticos (D-ciclosporina, isoniazida), anticonceptivos hormonales (contenedores de estrógenos). - La vitamina B6, la vitamina C, el cobre y el zinc son cofactores para la síntesis de DAO.
Medicamentos liberadores de histamina (dosis dependiente).	- Analgésicos/antiinflamatorios (ácido acetilsalicílico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, diclofenaco, indometacina, ketoprofeno, flurbiprofeno, meperidina, morfina, petidina, metamizol, naproxeno), antibióticos (D-cicloserina, pentamidina), antipalúdicos (cloroquina), agentes cardiotónicos (dobutamina), fármacos antihipertensivos (verapamilo, alprenolol), antitusivos (codeína), citostáticos (ciclofosfamida), diuréticos (amilorida), medios de contraste que contienen yodo, anestésicos/narcóticos (mesocaína, procaína, bupivacaína, prilocaína, tiopental, barbitúricos), mucolíticos/expectorantes (N-acetilcisteína, ambroxol), relajantes musculares (D-tubocurarina, alcuronio). - La liberación de histamina también puede ocurrir en presencia de alérgenos (estímulos inmunológicos) o por hiperosmolaridad (glucosa/cloruro de sodio), hipoxia, traumatismos, temperaturas extremas y estrés (estímulos no inmunológicos).
Alimentos (dosis dependiente).	- Todos los alimentos fermentados (embutidos, anchoas, ahumados, leche cruda, quesos, yogures, masa madre de levadura, kéfir, tofu, otros fermentos vegetales, salsas, vinos, cervezas y alcoholes en general) tienen elevadas cantidades de aminas biógenas. Las mismas reacciones de descarboxilación de las bacterias, utilizadas en la industria alimentaria para fermentar los alimentos, pueden estropear las comidas

	y provocar intoxicación. Si bien se han establecido niveles de seguridad del contenido de histamina para muchos alimentos, no todas las aminas biógenas están tipificadas y tampoco hay control sobre la cantidad total de productos fermentados que una persona puede consumir sin sufrir efectos nocivos. - La berenjena, el tomate, las espinacas, el aguacate, el pescado azul y el marisco son los ingredientes naturales con mayores cantidades de histamina. Todos estos alimentos pueden provocar la liberación de histamina junto con los cítricos, las frutas tropicales, los frutos secos, el maní (cacahuete), el cacao, la carne de cerdo, la clara de huevo, los aditivos y las especias.
--	---

Tabla 3. Factores ambientales que pueden inhibir AOC1/DAO. Notas: se ha especificado en cada factor que el proceso depende de la dosis, por lo que se entiende que el problema es la suma y combinación de factores, es decir, el abuso de sustancias que son ampliamente consumidas en la sociedad. Esto es aún más importante cuando la intolerancia a la histamina es adquirida o heredada.

Un detalle respecto a las tablas es la manera en que los factores ambientales afectan a la expresión génica. La regulación de NOS2 es principalmente transcripcional ([en el paso de ADN a ARN-mensajero](#)) y postranscripcional ([entre el ARN-mensajero formado y la traducción del mensaje en los ribosomas](#)), aunque también puede ser traduccional ([en el proceso de lectura del mensaje, controlando la cantidad de proteína sintetizada](#)) y postraduccional ([con la proteína ya formada, como ocurre con el plegamiento o adopción de una conformación espacial que se considera que le da su función](#)). Por otro lado, la actividad de DAO puede tener lugar sin la expresión del gen AOC1. La enzima se almacena en vesículas asociadas a la membrana plasmática de las células epiteliales y puede ser activada si cualquier estímulo causa la liberación de histamina ([> ilustración 3](#)). Por esta razón, los factores ambientales para el tándem AOC1/DAO son inhibidores enzimáticos o potenciadores de la biodisponibilidad de las aminas biógenas. Un ejemplo de la concentración aumentada de histamina y poliaminas en el cuerpo es la intoxicación por comida en mal estado. En este caso, un polimorfismo de intolerancia a la histamina no es esencial para desarrollar síntomas, porque la DAO y la HNMT (histamina N-metiltransferasa) no pueden procesar tantos sustratos sin que se produzcan lesiones. Sin embargo, la combinación de factores de la **tabla 3** podría generar una intolerancia adquirida a las aminas biógenas, que termine dejando una huella genética con el tiempo, esto es, afectando a la expresión del gen AOC1. En el caso de NOS2, los metabolitos de la vía de la arginasa que inhiben competitivamente al óxido nítrico inducible, incluyendo las aminas biógenas, también están presentes en la **tabla 2**. En este sentido, el gen comparte problema con AOC1: el carácter epigenético de las poliaminas.

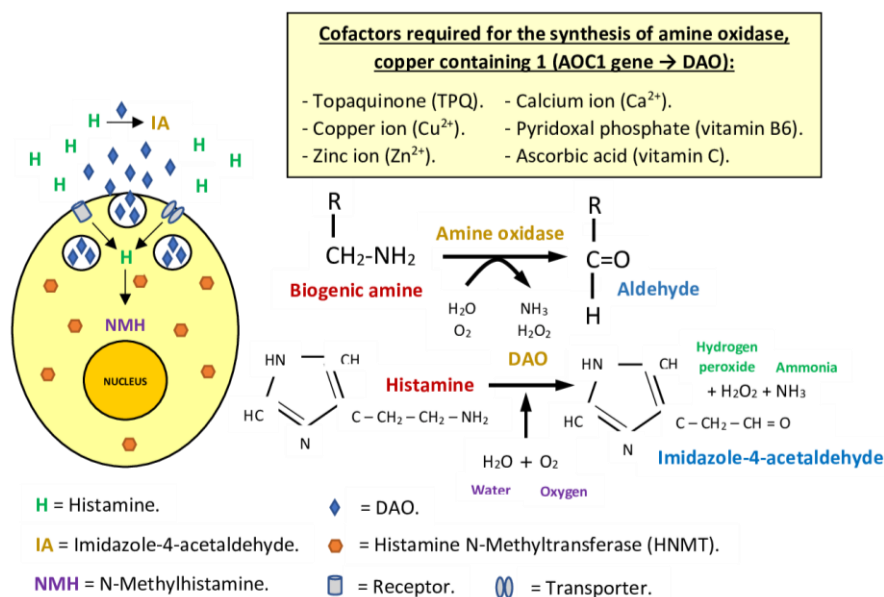


Ilustración 3. Representación esquemática del metabolismo celular de la histamina fuera de la membrana plasmática por acción de la enzima DAO y en el citoplasma por la enzima HNMT. Se resalta la actividad química de la diaminoxidasa para degradar las aminas biógenas (esquema de elaboración propia).

5. Sección 2: Características funcionales comunes y contribución a la fisiología corporal y la protección contra infecciones desde el intestino delgado de los genes NOS2 y AOC1, que se expresan a través de sus respectivos productos finales proteicos: óxido nítrico sintasa inducible/óxido nítrico y diaminoxidasa.

Los genes NOS2 y AOC1 codifican sus respectivas enzimas iNOS y DAO, con características funcionales comunes que contribuyen de manera esencial a la fisiología corporal y la protección contra infecciones. Desde la perspectiva de los estudios GENRES, la expresión sobresaliente de un gen y su producto final proteico en un tejido indica la importancia destacada de su función en esa parte del cuerpo. Sin embargo, la expresión menor del gen y la proteína puede ocurrir en otro tipo de órganos y células, lo que indica su participación en procesos fisiológicos que no necesariamente tienen que estar relacionados con el tejido enriquecido. En este sentido, un desequilibrio en el organismo puede desarrollarse después de comenzar en el lugar resaltado o suceder en lugares secundarios. Esto dependerá de los factores ambientales que provocan la enfermedad, siendo algo muy conocido en la medicina homeopática a través del concepto “trastorno por (más el estímulo que desencadena los síntomas)”.

Aquí se comenta un conjunto de funciones del óxido nítrico inducible y la DAO que tienen características comunes e influyen en el resto del cuerpo desde el intestino delgado, aunque se añaden datos adicionales ligados a otros sistemas orgánicos. El objetivo es respaldar la fisiopatología del COVID-19 que se discutirá en la siguiente sección.

1. Mantenimiento de la estructura, integridad y funcionalidad del tracto intestinal: las proteínas expresadas en el epitelio intestinal para realizar sus funciones, como las enzimas DAO e iNOS, suelen utilizarse como biomarcadores de la integridad estructural del órgano. Además, tanto la DAO como la iNOS regulan la función de absorción del intestino delgado. Por un lado, se ha publicado una correlación entre la baja actividad de la diaminoxidasa sérica y la malabsorción de carbohidratos. Por otro, la DAO controla la actividad de la histamina sobre los receptores digestivos H1R y H2R, para garantizar que la implicación de la amina biógena en la asimilación de lípidos no se convierta en una señalización aberrante con calambres musculares, dolor y diarrea. El óxido nítrico inducible puede ayudar en esta función moduladora, porque tiene efectos supresores sobre la histamina secretada por los mastocitos de la mucosa. Además, este gas vasodilatador aumenta la permeabilidad de las células epiteliales intestinales para la absorción de nutrientes, a la vez que actúa como centinela, desencadenando un mecanismo de defensa inflamatorio en respuesta a citoquinas y lipopolisacáridos (LPS) para prevenir los efectos nocivos de las toxinas microbianas o la translocación bacteriana. La implicación de NOS2 en la función de absorción del intestino delgado es controvertida, debido a su carácter inducible ligado a estímulos inmunológicos. Pero esto es compatible con la asimilación de nutrientes porque la interacción del intestino con la flora bacteriana durante la digestión conduce a la expresión de citoquinas. Entre ellas se encuentran el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), el interferón gamma (IFN- γ) y la interleucina-22 (IL-22), que inducen la iNOS y aumentan la permeabilidad intestinal. Es comprensible que una expresión adecuada de todo lo anterior para la regulación de la permeabilidad, la integridad y la funcionalidad asimilativa de la barrera intestinal dependa del equilibrio con la microbiota.

2. Influencia en el metabolismo proteico local y sistémico: para mantener la integridad estructural del sistema digestivo, la DAO y la iNOS participan en el metabolismo proteico de los enterocitos, que afecta al resto del cuerpo. La DAO transforma la histamina en imidazol-4-acetaldehído, lo que conduce al metabolismo de la alanina y el glutamato cuando la enzima aldehído deshidrogenasa la transforma en ácido imidazol-acético (AIA) y luego se forma aspartato. Es habitual conceder al AIA poco valor anabólico, teniendo en cuenta que su destino habitual es la eliminación por la orina. Sin embargo, los pacientes con deficiencia de DAO tendrán un recambio proteico alterado debido a una reducción de la integridad intestinal y la capacidad de absorción, y esto hace que una ruta metabólica involucrada en la homeostasis corporal sea importante. Además, el metabolismo del aspartato, la alanina y el glutamato conecta con la vía del óxido nítrico inducible. Cuando hay una expresión deficiente de iNOS, la arginasa se regula positivamente porque es la enzima competitiva por la arginina. Esto conduce a la reposición del sustrato común mediante la degradación de otros aminoácidos (glutamina, glutamato, alanina, aspartato, prolina y citrulina), lo que resulta en un aumento del catabolismo proteico similar al de la deficiencia de DAO.

3. Regulación de los niveles y la biodisponibilidad de histamina y poliaminas: ya se ha comentado que la DAO cataboliza las aminas biógenas de los alimentos, pero su papel regulador en esta ruta metabólica no termina aquí. Se ha demostrado que cuando las células intestinales producen putrescina desde la ornitina a través de la enzima ornitina descarboxilasa (ODC), esta última estimula la activación de la DAO. Teniendo en cuenta que la putrescina genera las poliaminas espermidina y espermina, con el objetivo común de adherirse al ADN para la proliferación celular o la apoptosis, el gen AOC1 es importante para limitar la actividad de las aminas biógenas endógenas. Si estas se sobreexpresan, pueden producirse respuestas aberrantes, como necrosis, cáncer y, en el presente caso, una ventaja para la replicación viral. A esto hay que sumar que la histamina y las poliaminas tienen sinergia y capacidad de potenciar

sus efectos biológicos mutuamente. La relación del gen NOS2 con las rutas metabólicas antes mencionadas es que la regulación positiva de la vía de la arginasa, por inhibición de iNOS, permite la producción de ornitina a partir de arginina, activándose la enzima ODC y formándose putrescina.

4. Amortiguación del impacto de las toxinas exógenas sobre los órganos de limpieza y los tejidos restantes: los tres grandes “filtros” del cuerpo (hígado, riñón, pulmón) tienen actividad DAO e iNOS. Esta es una segunda oportunidad para eliminar las aminas biógenas del organismo, al tiempo que permite neutralizar los patógenos y los desechos tóxicos que superan la barrera intestinal. El problema es que una inhibición de las mencionadas enzimas en las células con mayor expresión, es decir los enterocitos, supone una reducción significativa de la protección contra la translocación, mediante la pérdida de influencia en el equilibrio de la zonulina por parte de la DAO y la reducción de la regulación de las uniones estrechas por el óxido nítrico inducible. Si alguno de los factores inhibidores citados en las **tablas 2 y 3** ([tablas 1 y 2 en el artículo original](#)) extiende su acción supresora al hígado gracias a su estrecha relación anatómica con el tracto intestinal, las consecuencias serán peores y más si existe predisposición genética a la subexpresión de genes. Es cierto que el organismo dispone de mecanismos compensatorios para metabolizar las aminas biógenas exógenas cuando son demasiadas, pero un exceso procedente de los alimentos puede inhibir ambas enzimas histaminasas, tanto la DAO como la HNMT, y ejercer efectos nocivos sobre todos los sistemas orgánicos.

5. Participación en el equilibrio neurológico y la actividad nerviosa: se ha sugerido que iNOS puede influir en la transmisión sináptica a través de los astrocitos en el sistema nervioso central. Aunque la inducción transcripcional de este óxido nítrico parece ser “demasiado lenta” para modular la actividad neuronal y la plasticidad sináptica, los experimentos con ratones knockout para NOS2 muestran una respuesta de adaptación inadecuada a los estímulos ambientales. El óxido nítrico inducible también puede reaccionar en respuesta a una infección en el cerebro, existiendo una vía reguladora para evitar sobreexpresión y lesiones. Consiste en la activación de la tercera vía posible del metabolismo de la arginina, diferente a la arginasa y la iNOS. Esta es la conversión de arginina en agmatina por la arginina descarboxilasa. La amina biógena reduce la formación de óxido nítrico en forma de aldehído, para lo cual es necesaria la DAO. Está ampliamente aceptado que HNMT es la principal enzima catabólica de la histamina en el sistema nervioso central, pero la DAO tiene expresión proteica en el cerebro y compensa la HNMT si es deficiente. Además, un aumento en la biodisponibilidad de las aminas biógenas, debido a la inhibición de DAO o iNOS, mejora su actividad vasoactiva y estas pueden llegar al sistema nervioso central de diferentes maneras posibles para alterar los centros nerviosos. Algunas de estas alteraciones son convulsiones y temblores a través de los receptores H3R de la histamina y los receptores NMDA de las poliaminas. En las siguientes secciones se analizarán mecanismos proconvulsivos adicionales para NOS2.

6. Contribución a la función cardiovascular: la ciencia moderna occidental y la medicina tradicional china coinciden en admitir la existencia de un eje corazón-intestino ([ya citado anteriormente en este manuscrito](#)). Esto no debería ser extraño cuando las células intestinales tienen una alta expresión de ARN y proteínas de genes con productos finales activos en el sistema cardiovascular, como es el caso de la serotonina, formada a partir de la enzima triptófano hidroxilasa 1 (TPH1), o la angiotensina II y la angiotensina (1–7), producidas a partir de las respectivas ACE1 y ACE2. En este mismo sentido, NOS2 y AOC1 influyen en la fisiología circulatoria. El óxido nítrico inducible estimula el factor de crecimiento endotelial vascular

(VEGF), que es esencial para la angiogénesis que conduce al crecimiento, desarrollo y reparación de los tejidos. Este proceso no solo ocurre en respuesta a un trauma o endotoxinas, sino que también sucede en condiciones fisiológicas como la erupción de los dientes, la ovulación y la placentación. Por su parte, la DAO participa también en el establecimiento de la circulación maternofilial y constituye un biomarcador de shock hemorrágico. Además, tanto la iNOS como la DAO controlan la actividad vasoactiva de la histamina, pero de diferentes formas. Mientras que la primera enzima inhibe su liberación de los mastocitos de las mucosas, la segunda es más importante porque detiene su señalización al capturar la amina biógena de los receptores de unión H1R a H4R.

7. Modulación de la respuesta inmune: el óxido nítrico inducible y la DAO pueden tener una regulación positiva o negativa en los procesos inmunes. Mientras que el gen NOS2 se expresa en respuesta a mediadores de la inflamación, isquemia o toxinas bacterianas, el gen AOC1 lo hace en relación con la liberación de histamina por estímulos similares (además de liberadores no inmunológicos). La amina biógena se encuentra nuevamente en la conexión entre los productos finales de los genes. El óxido nítrico inducible es necesario para la fagocitosis por parte de los macrófagos M1, que activan los linfocitos T auxiliares tipo 1 (Th1) para eliminar patógenos. Los Th1 pueden regularse positivamente mediante la unión de la histamina directamente a su receptor H1R o a través de células dendríticas tipo 1 (CD1), con el mismo receptor clásico. La vía implica a la fosfolipasa C y al factor NF- κ B, lo que lleva a la inducción de óxido nítrico. La DAO es esencial para evitar una respuesta aberrante, debido a una señalización demasiado fuerte o prolongada en el receptor H1R. La ya mencionada capacidad de la histamina para potenciar la acción de otras aminas biógenas conecta con agentes infecciosos favorecidos por la vía de la arginasa, destacando entre ellos el virus de la hepatitis C, *Helicobacter pylori*, *Salmonella enterica* serovar Typhimurium, *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida albicans*, *Leishmania* sp., *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei*, *Toxoplasma gondii*, *Schistosoma mansoni* y *Giardia lamblia*. Al igual que ocurre con los coronavirus, las poliaminas actúan como factores de crecimiento. En este sentido, las enzimas iNOS y DAO son importantes para el control de los sustratos y una adecuada respuesta inmune.

6. Sección 3: Modelo fisiopatológico del COVID-19 a escala genómica con los genes ACE, ACE2, TMPRSS2, NOS2 y AOC1. La familia del interferón podría marcar la diferencia entre la deficiencia de iNOS y DAO en la infección por SARS-CoV-2.

Hasta ahora, lo que sabemos es que el SARS-CoV-2 depende de ACE2 y TMPRSS2 para infectar las células epiteliales de las vías respiratorias y del intestino. Para que esto sea posible, otros genes pueden desempeñar un papel esencial. La enzima convertidora de angiotensina, que codifica el gen ACE, participa en el proceso porque la ACE2 compite por su sustrato angiotensina I y el producto final angiotensina II para producir angiotensina (1–9) y angiotensina (1–7), respectivamente. Esto supone una correlación negativa entre ambos, donde la regulación positiva de ACE2 significa la regulación negativa de ACE. Por otro lado, TMPRSS2 parece estar potenciado por la interleucina-13 (IL-13), que es una citoquina producida por linfocitos Th2, linfocitos B (células B), mastocitos, eosinófilos, basófilos y macrófagos alveolares (células M2).

Por tanto, debería haber un aumento en la actividad de estas células inmunes durante la infección. Además, un estudio reciente, referente a la relación entre TMPRSS2 e IL-13, demuestra la implicación de la familia del interferón (IFN) en la mejora de ACE2 para que el virus entre en las células secretoras caliciformes nasales, los neumocitos pulmonares tipo II y los enterocitos ileales absortivos. Un dato adicional notablemente interesante de esta investigación es que las células epiteliales de las vías respiratorias utilizadas para evidenciar la regulación positiva de ACE2, cuando las muestras se cultivan con IFN- γ , provienen de pacientes asmáticos. Esta condición patológica podría marcar la diferencia y crear una divergencia entre el óxido nítrico inducible y la DAO en relación con la familia IFN, si la deficiencia de DAO es la base del asma (> **figuras 2 y 3 para comparar datos**). Por consiguiente, la conexión de todos los puntos antes mencionados, junto con la biodisponibilidad aumentada de las poliaminas para la replicación viral, se puede hacer mediante la subexpresión del gen NOS2 o AOC1, como discutiremos en los siguientes párrafos.

La construcción del modelo fisiopatológico para el COVID-19 comienza con la vinculación de ACE, ACE2, TMPRSS2, NOS2 y AOC1 a órganos específicos. La **tabla 4** ([tabla 3 en el artículo original](#)) muestra los principales lugares del cuerpo donde los cinco genes y sus productos finales enzimáticos relacionados con la infección por SARS-CoV-2 tienen una expresión prominente de ARN y proteínas. Evidentemente, NOS2 y AOC1 son las nuevas propuestas. Los datos de consenso provienen de *The Human Protein Atlas* versión 19 ([en la versión 23.0 hay algunos cambios, pero no modifican el planteamiento sustancialmente porque el intestino delgado sigue siendo el órgano más enriquecido en general](#)). Los tejidos comunes con la expresión más destacada están resaltados en negrita.

ACE	ACE2	TMPRSS2	NOS2	AOC1
Intestino delgado	Intestino delgado	Intestino delgado	Intestino delgado	Intestino delgado
Intestino grueso	Intestino grueso	Intestino grueso	Intestino grueso	Intestino grueso
Riñón	Riñón	Riñón	Riñón	Riñón
Pulmón	Vesícula biliar	Estómago	Córtex cerebral	Placenta
Tejidos masculinos ^a	Testículos	Páncreas	Vías aéreas bajas	Apéndice
Tejidos femeninos ^b	Vesículas seminales	Epidídimo	Hígado	Vías aéreas bajas ^c
	Pulmón ^c	Vesículas seminales	Tejidos musculares	
		Próstata	Apéndice	
		Apéndice		
		Pulmón ^c		

Tabla 4. Tejidos con una expresión sobresaliente de ARN y proteínas para los genes ACE, ACE2, TMPRSS2, NOS2 y AOC1. Nota: Los órganos comunes donde los valores son más altos se han resaltado en negrita. ^a Los tejidos masculinos son los testículos, el epidídimo, las vesículas seminales y la próstata. ^b Los tejidos femeninos son las trompas de Falopio y el endometrio. Los datos de consenso provienen de *The Human Protein Atlas* versión 19. ^c Se agregó pulmón a pesar de no tener una expresión prominente según el citado atlas, pero un estudio reciente ha dilucidado la presencia de ACE2 en las células respiratorias (Ziegler et al). Para TMPRSS2, no se ha asignado ninguna puntuación a nivel de proteína en *The Human Protein Atlas* versión 19. * AOC1 tiene una baja expresión de ARN en los pulmones y una leve expresión de proteína en

los bronquios, pero condiciona la expresión de HNMT (histaminasa principal en las vías respiratorias) como se explica en la sección 2.

***Nota sobre TMPRSS2 en The Human Protein Atlas versión 23.0:** los primeros puestos en la expresión de ARN son la próstata, el estómago y el páncreas, seguidos de las distintas secciones de los intestinos. La expresión proteica ya está cuantificada en contraste con la versión 19, estando el recto, los riñones y la glándula paratiroides en las posiciones de cabeza. Después los siguen el estómago, el colon y el páncreas. El intestino delgado está relegado a una posición posterior, pero con un buen nivel de la proteasa en sus tejidos. Funcionalmente, TMPRSS2 tiene una actividad prominente en el estómago por su acción proteolítica durante la digestión. Esto no afecta a la teoría de mi artículo porque la enzima actuaría como cebador en el estómago para activar las proteínas de envoltura del virus, el cual se anclaría a ACE2 en el intestino cuando alcanzase esta sección del tubo digestivo. La iniciación del proceso de infección también sucedería en los mismos órganos del cuerpo indicados en la tabla anterior, pues se ve que no varían mucho de los indicados en esta anotación.

Como se puede observar, el intestino delgado, el intestino grueso y el riñón constituyen tejidos clave que pueden interpretarse como tres lugares importantes para la replicación viral, pero considerando que llegar a las nefronas significa superar los enterocitos. El enriquecimiento tisular de los cinco genes y sus enzimas codificadas es mayor en el intestino delgado en comparación con el intestino grueso (gráficos en *The Human Protein Atlas* versión 19), y, por esta razón, el primero es una puerta de entrada al cuerpo más importante para el SARS-CoV-2 que el último. Aunque en *The Human Protein Atlas* versión 19 existe variabilidad en la jerarquía tisular relacionada con la expresión de ARN y proteínas, una interpretación global de los datos permite construir el proceso infeccioso siguiendo el orden intestino delgado > intestino grueso > riñón.

La pregunta lógica sobre cómo el intestino puede ser la principal puerta de entrada del virus al cuerpo, cuando en el cuadro clínico predominan los síntomas respiratorios, necesita algunas explicaciones. En primer lugar, debemos considerar el hecho de que la expresión de genes y proteínas también se produce en otros órganos. Las vías respiratorias manifiestan ACE2 y TMPRSS2, e iNOS y DAO están presentes en todos los epitelios, no solo en el intestinal (la DAO llega a las superficies mucosas a través del suero sanguíneo, tras la expresión del gen AOC1 en el intestino, el riñón y la placenta). En todas las membranas mucosas, la deficiencia funcional de ambas enzimas provocará alteraciones similares a las que se desarrollarían en el intestino. Lo que se sugiere aquí es que la destacada abundancia de todos los genes citados y sus enzimas en un mismo tejido influye significativamente en otras partes del organismo, condicionando la capacidad de trabajo del resto de células. Por tanto, cuanto más enriquecido está el órgano, más importante es en la función relacionada con los genes expresados y más responsabilidad tiene en el metabolismo asociado, incluso en zonas lejanas del cuerpo (hay una razón para que un tejido exprese un gen más que otros, incluso si su producto proteico actúa sobre otros órganos). En este sentido, la deficiencia funcional de NOS2 o AOC1 puede promover el desarrollo de síntomas en cualquier parte del cuerpo, en el caso del COVID-19, cuando fallan sus respectivas enzimas iNOS y DAO en el intestino delgado. La inhibición enzimática por sustancias implicadas en sus rutas metabólicas, como las aminas biógenas indicadas en las **tablas 2 y 3** ([tablas 1 y 2 en el artículo original](#)), apoya en parte la hipótesis, aunque es más sensato pensar que la saturación del sistema se produce por la participación interactiva de diversos factores ambientales. Además, no hay que olvidar lo dicho sobre los “trastornos por” de la medicina homeopática, que explican el desarrollo de síntomas en aquellas partes del organismo donde los factores causales inciden y generan desequilibrios. Sin embargo, habrá una tendencia a desarrollar alteraciones en el tejido más prominente, debido a la relación causa-efecto y al significado de la función proteica

en dicho órgano. Así, por ejemplo, la discapacidad de la DAO está relacionada con una intoxicación por proteínas en descomposición tras la descarboxilación bacteriana o un consumo excesivo de alimentos ricos en aminos biógenas, por su implicación en su metabolismo dentro de los enterocitos y en la circulación portal. Entonces, la deficiencia de DAO es una condición patológica que es más probable que se desarrolle ligada a la nutrición, aunque debería existir una disposición a sufrir síntomas en otras localizaciones con expresión enzimática, porque la inhibición también se desarrollará en otros lugares del cuerpo una vez que el órgano maestro sucumbe y pierde su capacidad amortiguadora. Esto sugiere que la preexistencia de la discapacidad funcional favorece el desarrollo de la infección por coronavirus y es en este abordaje de las enfermedades, como consecuencia de la pérdida previa de la homeostasis, donde se sustenta la filosofía médica subyacente de este estudio. En el caso de NOS2, la disfunción de iNOS no muestra los efectos secundarios de una cantidad excesiva de su sustrato como la anterior, pero también habrá una sobreexpresión de poliaminas y una regulación positiva de la vía de la arginasa que agota la arginina. Su reposición a expensas de otros aminoácidos conducirá nuevamente a la actividad arginasa, porque la supresión de iNOS continuará y esta tendencia catabólica en el recambio de proteínas estará detrás de la inmunodeficiencia que precede a la invasión viral.

El modelo a escala genómica continúa con la relación de los síntomas del COVID-19 con iNO y DAO. La **figura 1** resume la amplia gama de manifestaciones morbosas reportadas en publicaciones científicas, destacando la fiebre, la fatiga y la tos seca. La diarrea es la alteración digestiva más común y, entre los que evolucionan a un cuadro clínico respiratorio grave, hay una cuarta parte de pacientes que desarrolla lesión renal aguda.

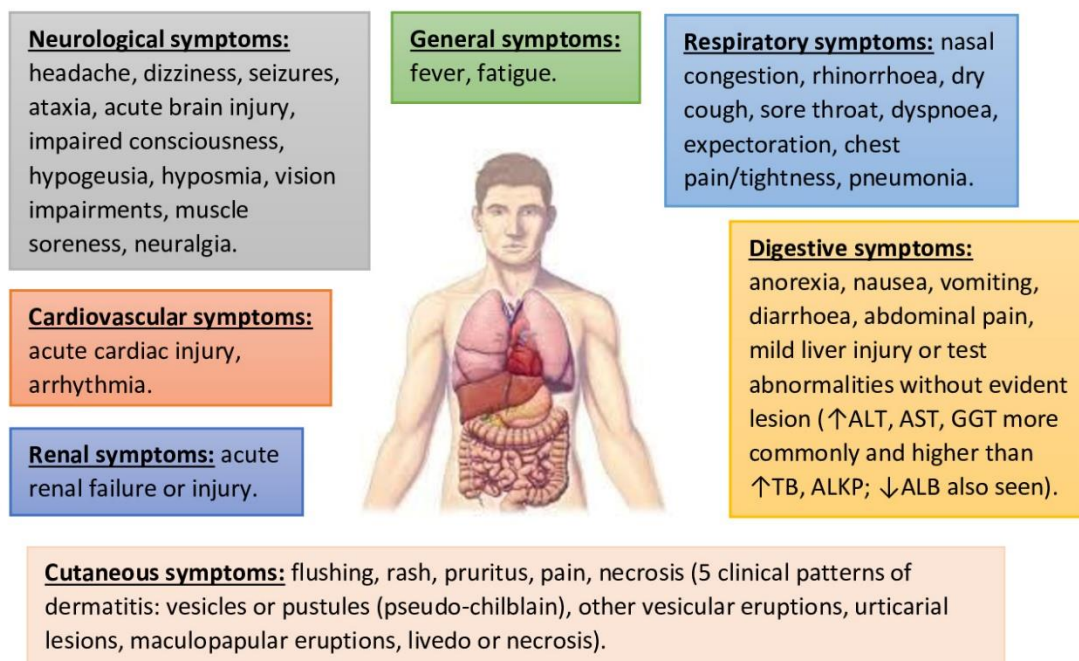


Figura 1. Síntomas del COVID-19 registrados en publicaciones científicas. Las manifestaciones clínicas se agrupan por sistemas orgánicos (referencias bibliográficas en el artículo original).

Según lo comentado en la **sección 2**, existen tres razones principales para justificar la destacada expresión de iNOS en el intestino: regulación de la permeabilidad de la pared intestinal, control de la flora microbiana y participación en el metabolismo proteico de los enterocitos (vía de la arginina). Los factores genéticos y ambientales (**> tabla 2, que es la tabla 1 en el artículo original**) muestran la inhibición de NOS2 a través de la regulación negativa de la NADPH oxidasa, las especies reactivas de oxígeno (ROS), el factor de transcripción nuclear kappa B (NF-κB) y el transductor de señal y activador de la transcripción-1 (STAT-1). El resultado es la alteración de las funciones antes mencionadas, afectando las uniones gap o comunicantes, alterando la nutrición de las células intestinales y favoreciendo la translocación, lo que aumenta el riesgo de sepsis. Algo similar puede ocurrir en el sistema respiratorio, porque la NOS2 se encuentra en las células epiteliales y la mayor concentración de óxido nítrico en el aire exhalado proviene de la isoforma inducible. Esto significa que las sintasas constitutivas de óxido nítrico, es decir la neuronal (nNOS) y la endotelial (eNOS), contribuyen poco a pesar de que también están presentes en las vías respiratorias. Por tanto, la broncodilatación limitada en este caso está significativamente más influenciada por una reducción en la formación de nitrosotioles (óxido nítrico + grupo -SH) derivados de iNOS, que por la actividad de nNOS como parte del sistema inhibitor no-adrenérgico no-colinérgico. El óxido nítrico inducible también produce peroxinitrito cuando reacciona con el anión superóxido (O_2^-), siendo una ROS importante contra patógenos.

Sin embargo, la condición inflamatoria proviene principalmente de la regulación positiva de la arginasa y podemos concluir que está relacionada con iNOS tanto en el intestino como en el pulmón. Esta vía es responsable no solo de la inmunodeficiencia ya mencionada, sino también de la fiebre y la fatiga. Si bien la inflamación del sistema respiratorio debería tener una manifestación análoga en el tracto intestinal, más aún si la hipótesis es considerarlo como la principal puerta de entrada del SARS-CoV-2, se deberían analizar algunos aspectos interesantes del metabolismo de la arginina para presentar a los enterocitos como una puerta de entrada silenciada. Cuando la reposición de este aminoácido se produce a expensas de otros, el glutamato es el más afectado con una ratio de consumo de tres moléculas por cada arginina producida (**> ilustración 4**). Este aumento del recambio proteico con predominio del catabolismo acaba alterando la vía glutamatérgica, que es la principal señalización nerviosa excitadora formada por la actividad sinérgica de la acetilcolina y el glutamato coexpresados. Así, es más probable que se produzca un tránsito intestinal lento que diarrea. Este efecto puede verse reforzado por la correlación negativa observada entre la NOS constitutiva y la inducible. Si bien esto debe tener una consecuencia menor en el pulmón como se ha explicado, su impacto es relevante en los sistemas digestivo y nervioso central. La regulación positiva de nNOS cuando se bloquea iNOS también consume arginina, opone resistencia a la excreción intestinal urgente y contribuye al desarrollo de convulsiones. Estas últimas también pueden estar asociadas con la regulación negativa del GABA, que proviene del glutamato, aumenta su degradación mediante la activación de la GABA transaminasa por la nNOS y suprime su actividad del hipocampo vinculada al receptor GABA_A cuando la melatonina se une al receptor Mel_{1B}. Además, la hormona del sueño inhibe NOS2. Otros dos trastornos neurológicos muy discutidos son la pérdida del gusto y del olfato, que puede ser causada por una expresión limitada de acetilcolina.

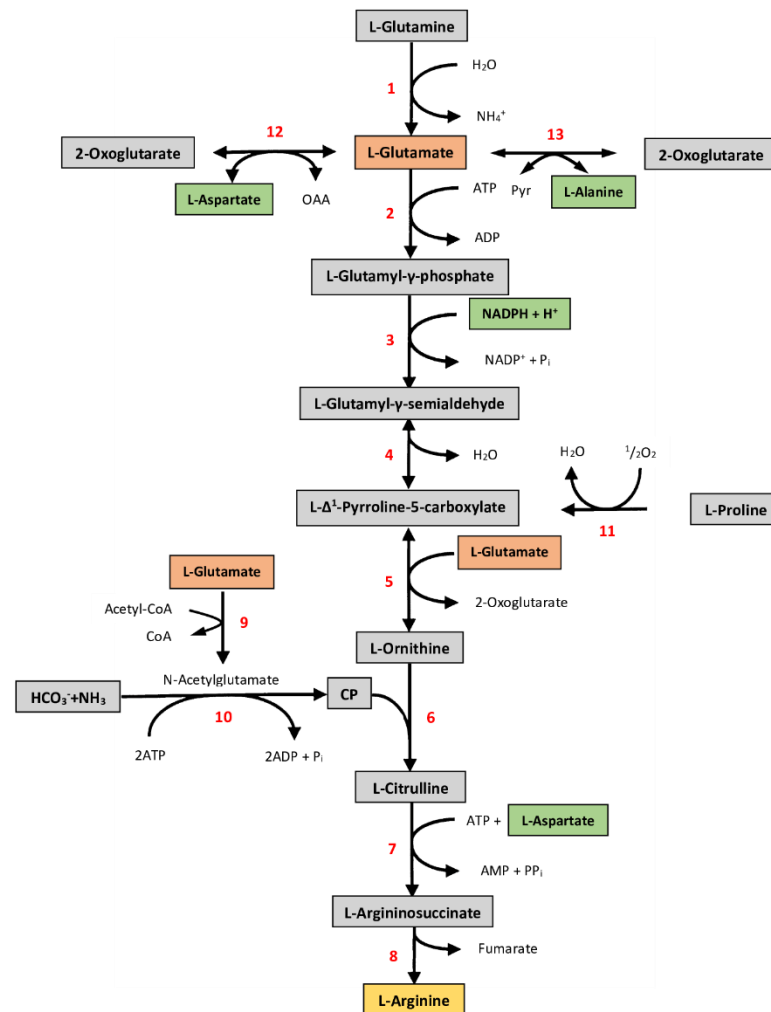


Ilustración 4. Vías del anabolismo de la arginina (adaptado con autorización de Wu & Morris, 1998).³⁰ Las enzimas que catalizan las reacciones indicadas son: 1) glutaminasa dependiente de fosfato; 2) y 3) P5C sintetasa; 4) reacción espontánea, no enzimática; 5) ornitina aminotransferasa (OAT); 6) ornitina carbamoiltransferasa (OCT); 7) argininosuccinato sintasa (ASS); 8) argininosuccinato liasa (ASL); 9) N-acetilglutamato sintasa; 10) carbamoil-fosfato sintasa I (amoníaco); 11) prolina oxidasa; 12) aspartato aminotransferasa (AST); 13) alanina aminotransferasa (ALT). El glutamil-γ-semialdehído está en equilibrio químico con P5C. El equilibrio químico favorece la formación de P5C. La P5C sintetasa es un polipéptido bifuncional que exhibe actividades tanto de γ-glutamyl quinasa como de γ-glutamylfosfato reductasa (reacciones 2 y 3 respectivamente). Téngase en cuenta que el L-glutamato se puede consumir en una proporción de 3:1 por cada molécula de L-arginina sintetizada. El L-aspartato se puede degradar en una proporción de 2:1 y la glutamina, la alanina y la prolina se mantienen en una proporción de 1:1. Abreviaturas (siglas en inglés): OAA, oxalacetato; Pyr, piruvato; CP: carbamoil fosfato.

El desequilibrio entre el óxido nítrico inducible y la arginasa altera la expresión de las células inmunes y daña las células vasculares, siendo su lesión la base de todos los síntomas. Esto tiene un impacto especial en el cerebro, el corazón y los riñones, debido a sus sensibilidades relacionadas con la aparición de eventos circulatorios. Los macrófagos M1, que expresan iNOS para la producción de óxido nítrico contra patógenos, sufren una regulación negativa y reducen la respuesta de los linfocitos, las células Th1 y las células vasculares a través del óxido nítrico. Estas últimas células tienen receptor de angiotensina II tipo 1 (AT-1R) y producen angiotensina II, que se une al primero para la activación de NADPH oxidasa/NF-κB/STAT-1, incluso en

macrófagos M1. En el proceso participan quimiocinas y citoquinas, entre las que destaca el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), que permite la producción de IFN- γ para proteger al organismo contra los virus. Además, la producción menor de TNF- α , vinculada a la regulación negativa de NOS2, también reduce la actividad de ACE. Luego, la inhibición de todo lo anterior conduce a la transformación de la angiotensina I y II en angiotensina (1–9) y angiotensina (1–7), respectivamente, por la ACE2, que compite con el sustrato/producto final de la ACE e inhibe la activación de NADPH oxidasa/NF- κ B para reforzar el bloqueo de iNOS. La administración exógena de angiotensina (1-7) o potenciadores de ACE2 favorecerá el efecto biológico. Aunque la angiotensina (1–7) es antiinflamatoria, la regulación positiva de la arginasa en las células vasculares provoca estrés oxidativo e inflamación. Esto se ve potenciado por los granulocitos, principalmente neutrófilos, que expresan arginasa y causan daño tisular a través de una desgranulación excesiva, porque el proceso endotelial de adhesión y migración está limitado en parte por el óxido nítrico inducible. Los neutrófilos también pueden producir pirógenos endógenos (IL-1, IL-6), estimulando el hígado para la liberación de proteínas de fase aguda y contribuyendo al desarrollo de inflamación sistémica, fiebre y sepsis. Finalmente, la arginasa también se expresa en los macrófagos M2, provocando una regulación positiva de la proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2) a través de la producción de IL-13 por sí mismos, los linfocitos Th2 y los linfocitos B (las células Th2 son activadas por los macrófagos M2 y las células B por las primeras). El incremento de ACE2 y TMPRSS2 permite la infección por SARS-CoV-2 en células epiteliales del intestino y las vías respiratorias, considerando la posibilidad de que el virus llegue al sistema respiratorio a través del torrente sanguíneo una vez superada la barrera intestinal. Los mismos factores ambientales que inhiben la iNOS en los enterocitos pueden hacer lo mismo sobre las células respiratorias una vez que traspasan el tracto digestivo, debilitando aún más el organismo y favoreciendo la propagación de la enfermedad mediante gotitas de aerosol. También es conveniente estudiar el potencial contagioso a través de las heces. En un estudio reciente se ha sugerido el papel protector del gen NOS2 contra el virus SARS-CoV-2. La **figura 2** resume esquemáticamente los pasos principales de este proceso de infección sugerido.

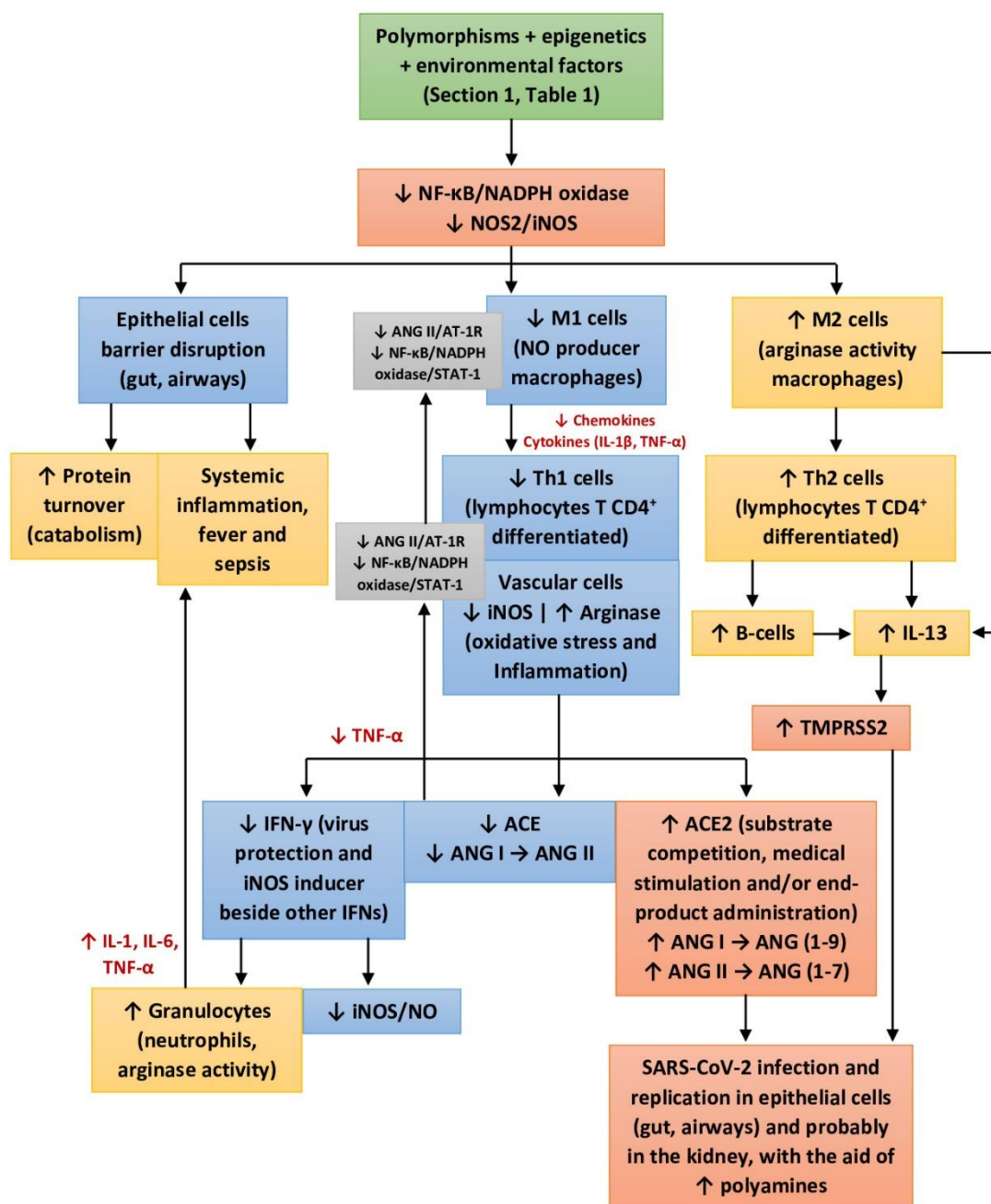


Figura 2. Aumento de la expresión de ACE2 y TMPRSS2 para la infección celular por SARS-CoV-2, comenzando con la inhibición de NOS2/iNOS después de la exposición a ciertos factores ambientales y con la ayuda de polimorfismos genéticos y de la epigenética. Recuadro verde = único en este color para simbolizar las causas de la deficiencia funcional (nota: se indica la tabla 1 del artículo original, que en este manuscrito es la tabla 2). Recuadros azules = células dañadas o genes y proteínas regulados negativamente. Recuadros grises = receptores de angiotensina AT-1R y efectos relacionados debido a la regulación negativa. Recuadros naranjas = células, genes o proteínas reguladas positivamente; lesiones derivadas. Recuadros rojos = genes clave y procesos asociados que permiten el desarrollo del COVID-19. Aclaración: todo el proceso está explicado en el párrafo anterior. Abreviaturas (siglas en inglés): NF-κB, factor de transcripción nuclear kappa B; NADPH oxidasa, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa; STAT-1, transductor de señal y activador de la transcripción 1; NOS2/iNOS, isoforma 2 de óxido nítrico sintasa/óxido nítrico sintasa inducible; ANG I, angiotensina 1; ANG II, angiotensina 2; ANG (1–9), angiotensina 1–9; ANG (1–7), angiotensina 1–7; AT-1R, receptor de angiotensina 2 tipo 1; ACE, isoforma 1 de la enzima convertidora de angiotensina; ACE2, isoforma 2 de la enzima convertidora de angiotensina;

células M1, macrófagos tipo 1; células M2, macrófagos tipo 2; Células Th1, linfocitos T auxiliares tipo 1; Células Th2, linfocitos T auxiliares tipo 2; linfocitos T CD4⁺, linfocitos T expresando grupo de diferenciación 4; células B, linfocitos B; IL-18, interleucina 18; IL-1, interleucina 1; IL-6, interleucina 6; IL-13, interleucina 13; TNF- α , factor de necrosis tumoral-alfa; IFN- γ , interferón-gamma; TMPRSS2, proteasa transmembrana de serina 2; SARS-CoV-2, síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2.

Respecto a la DAO, la reducción de su actividad intestinal permite que la histamina aumente su concentración con efectos vasoactivos, que conducen a un aumento de la permeabilidad vascular, hipotensión y desarrollo de inflamación. La fiebre y la fatiga resultantes se ven potenciadas por otras aminas biógenas como la putrescina, la espermidina y la espermina. Estas tienen la capacidad de bloquear los canales de sodio y calcio en las células nerviosas, musculoesqueléticas y cardíacas, lo que intensifica la sensación de colapso. La señalización aberrante de histamina en el receptor H1R es la más importante. Su activación en las células inmunes y vasculares apoya el proceso febril e inflamatorio, ya que las células dendríticas tipo 1 (DC1), los macrófagos M1, los linfocitos Th1 y las células musculares y endoteliales de los vasos sanguíneos expresan este receptor. La respuesta en cadena de estas células mostrada en la **figura 3** incluye el reclutamiento y migración de neutrófilos y la producción de citoquinas, entre las que se encuentran pirógenos endógenos como la interleucina 1 (IL-1), la interleucina 6 (IL-6) y el TNF- α de granulocitos y macrófagos. El hígado también contribuye al proceso produciendo proteínas de fase aguda a través del mismo receptor H1R.

Uno de los efectos de la "tormenta de citoquinas" es la liberación de IFN- γ de las células inmunes activadas por IL-12/TNF- α . Este, junto con el IFN- α y el interferón- β (IFN- β) sintetizados por células infectadas, induce la sobreproducción de óxido nítrico para promover inflamación sistémica, fiebre y sepsis. Así, vemos que aquí se separan los caminos de los genes NOS2 y AOC1, ya que la estimulación de ACE2 por IFN- γ en células de pacientes asmáticos está en consonancia con la deficiencia de DAO. Esta condición patológica conduce al desarrollo de síntomas similares a los del COVID-19 (incluida la proliferación y necrosis celular mediada por aminas biógenas). Precisamente, los pacientes con síntomas alérgicos pertenecientes a la intolerancia a la histamina suelen sufrir las consecuencias de un aumento de la actividad de los eosinófilos, basófilos y mastocitos, que producen IL-13 y ya hemos visto que esta citoquina es un potenciador de TMPRSS2. En este caso, la tipología de células que expresan IL-13 aumenta, ya que aquí también están presentes los linfocitos Th2 y B activados por los receptores H1R y H2R. Además, estas dos células inmunes están implicadas en la fisiopatología de procesos respiratorios como el asma, en el que las situaciones de incapacidad de la DAO son favorecidas por la incompetencia funcional de la enzima HNMT (la principal histaminasa del sistema respiratorio).

Un hecho interesante con respecto a la liberación de histamina mediada por inmunoglobulina E (IgE) en los mastocitos es que el proceso requiere una regulación negativa de la quimasa. Esta enzima tiene la capacidad de convertir la angiotensina I en angiotensina II sin necesidad de ACE. La consecuencia es que, si se inhibe, el receptor AT-1R también se subexpresará y la angiotensina I podrá ser procesada por ACE2. La situación puede agravarse si se utilizan inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I, ya que provocan la desgranulación de los mastocitos y se estimulan los procesos en cadena que aumentan la actividad de TMPRSS2 y ACE2. La **figura 3** describe este y todos los pasos fundamentales que favorecerían la infección por SARS-CoV-2 a partir de la inhibición de AOC1/DAO. Como en NOS2, los factores ambientales desencadenantes pueden actuar directamente sobre el sistema respiratorio, pero también pueden alcanzar las vías respiratorias a través del torrente sanguíneo

una vez que pasan a través del intestino. Además, el aumento de la biodisponibilidad de las aminas biógenas, después del fallo de la DAO en la circulación enterohepática, puede promover la replicación viral en las células respiratorias como se acaba de explicar. No podemos olvidar que la disbiosis es un desequilibrio intestinal a menudo asociado con una inflamación mediada por histamina y esto produce una regulación positiva de la zonulina, que permite que los patógenos entren a través de la pared intestinal.

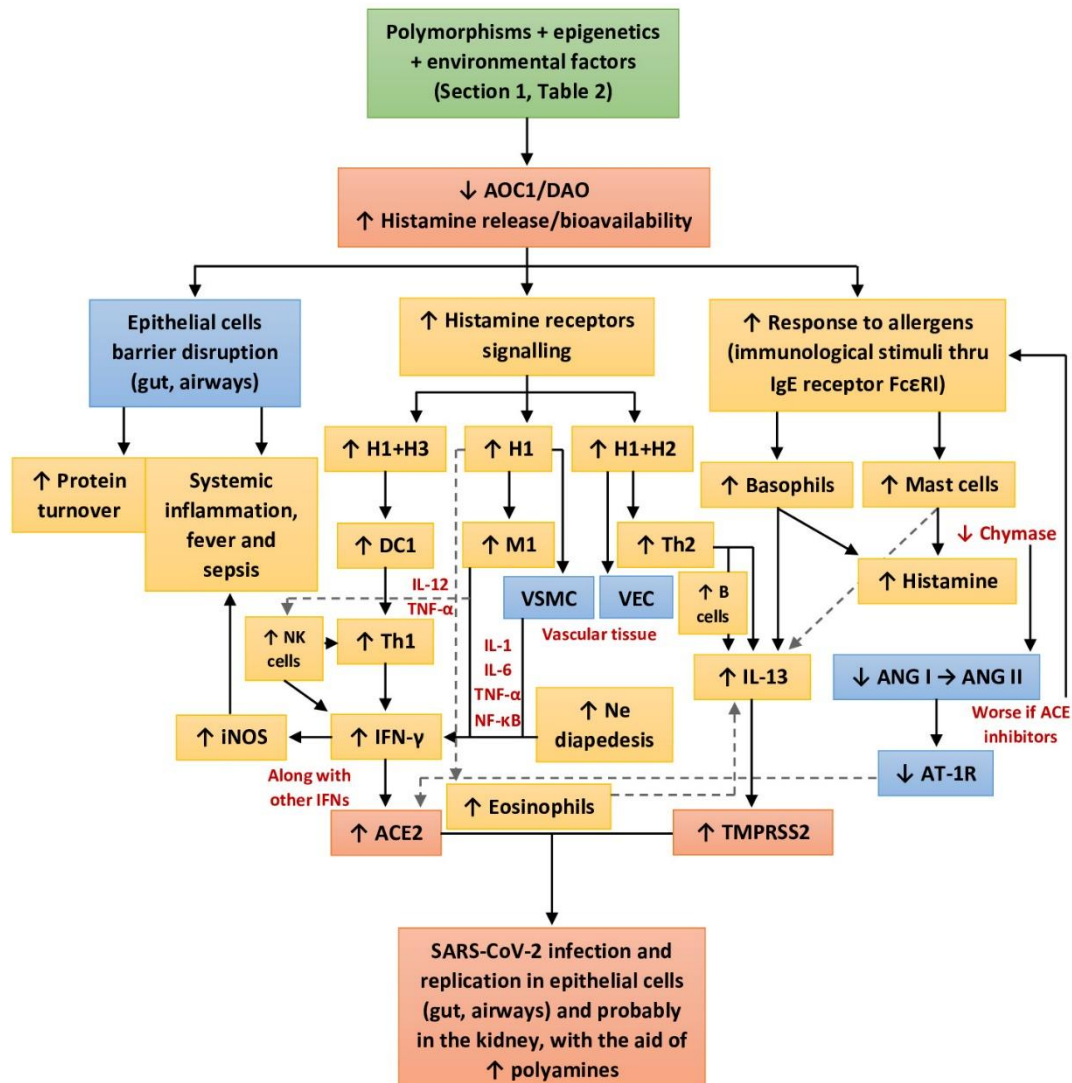


Figura 3. Aumento de la expresión de ACE2 y TMPRSS2 para la infección celular por SARS-CoV-2, comenzando con la inhibición de AOC1/DAO después de la exposición a ciertos factores ambientales y con la ayuda de polimorfismos genéticos y de la epigenética. Recuadro verde = único en este color para simbolizar las causas de la deficiencia funcional (nota: se indica la tabla 2 del artículo original, que en este manuscrito es la tabla 3). Recuadros azules = células dañadas o vías reguladas negativamente. Recuadros naranjas = células, genes o proteínas reguladas positivamente; lesiones derivadas. Recuadros rojos = genes clave y procesos asociados que permiten el desarrollo del COVID-19. Aclaraciones: todo el proceso está explicado en los tres párrafos anteriores. Los macrófagos M1 y los neutrófilos producen IL-1, IL-6 y TNF- α . Los macrófagos M1 también sintetizan IL-12, que junto con el TNF- α activa las células NK. El NF- κ B de células vasculares e inmunitarias participa en la inducción de IFN- γ . Abreviaturas (siglas en inglés): NF- κ B, factor de transcripción nuclear kappa B; AOC1/DAO, amino oxidasa contenedora de cobre tipo

1/diaminooxidasa; IgE, inmunoglobulina E; FcεRI, receptor de alta afinidad por la región Fc de IgE; H1, H2, H3, receptores de histamina sin la "R" por espacio reducido; DC1, células dendríticas tipo 1; células M1, macrófagos tipo 1; células Th1, linfocitos T auxiliares tipo 1; células Th2, linfocitos T auxiliares tipo 2; Ne, neutrófilos; NK, células "natural killers" ("asesinas naturales"); células B, linfocitos B; VSMC, células del músculo liso vascular; VEC, células endoteliales vasculares; IL-1, interleucina 1; IL-6, interleucina 6; IL-12, interleucina 12; IL-13, interleucina 13; TNF-α, factor de necrosis tumoral-alfa; IFN-γ, interferón-gamma; IFN, interferones, referidos al resto de la familia; iNOS, óxido nítrico inducible por su sintasa; ANG I, angiotensina 1; ANG II, angiotensina 2; AT-1R, receptor de angiotensina 2 tipo 1; ACE, isoforma 1 de la enzima convertidora de angiotensina; ACE2, isoforma 2 de la enzima convertidora de angiotensina; TMPRSS2, proteasa transmembrana de serina 2; SARS-CoV-2, síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2.

7. Sección 4: Enfoque homeopático para el tratamiento del COVID-19, usando medicamentos que podrían estimular los genes NOS2 y AOC1.

Desde su concepción, la homeopatía ha sido considerada una terapia que estimula el organismo para solucionar los síntomas de enfermedad. La consecuente reacción celular para acometer una función que permita recuperar la salud o mejorar la fisiología se evidencia en publicaciones científicas sobre medicina humana, veterinaria y botánica. La controversia sobre su eficacia radica en que las ultradiluciones desafían la química y la farmacología, porque su efecto no depende del número de Avogadro (inexistente por encima de la dilución 12CH) ni de la dosis. Entonces, un posible mecanismo de acción se centra en el material genético, ya que la experimentación en este campo muestra que los medicamentos homeopáticos producen expresión génica. Además, la existencia de nanopartículas en las ultradiluciones permite establecer una conexión física entre los fármacos y la respuesta celular. Sin embargo, existen nanopartículas dentro del rango de tamaño de los puntos cuánticos ([diámetro inferior a 10 nm](#)), y la identificación de ondas electromagnéticas en ultradiluciones de ADN y preparaciones homeopáticas apunta a un efecto energético que va más allá de la materia.

A la espera de que se esclarezcan las incógnitas, se puede plantear la hipótesis de que, si la homeopatía produce un efecto biológico a través de la expresión del ADN, puede existir un gen clave para cada medicamento que, en inhibición o subexpresión, justifique los síntomas de la patogenesis correspondiente. Para llegar a esta conclusión se ha considerado la medicina tradicional china. Su concepto de deficiencia energética, en relación con un meridiano concreto y su órgano físico asociado, se traduce en una deficiencia funcional que da origen a todos los síntomas del paciente. A esto hay que añadir que existe una correlación entre la fisiopatología desde el punto de vista oriental y la toxicología de las sustancias naturales utilizadas en la preparación de las ultradiluciones homeopáticas, lo que permite vincular cada medicamento a un órgano específico en virtud de sus características funcionales definidas por su meridiano y correlacionadas con la medicina occidental. Por tanto, conociendo la correspondencia entre los remedios y los canales de acupuntura, se pueden ampliar los datos para un diagnóstico homeopático más preciso. Esto es esencial y particularmente útil cuando los pacientes (animales y plantas) no pueden responder a las preguntas de la anamnesis, que permiten comparar sus síntomas por semejanza con los del remedio apropiado para sus casos (Ley de Similitud). El

resultado de la fusión entre la medicina tradicional china y la homeopatía es un aumento de la eficacia terapéutica en la clínica veterinaria diaria (datos no mostrados).

Silicea terra y *Arsenicum album* son medicamentos homeopáticos de amplio espectro utilizados en enfermedades infecciosas e inmunomediadas. Se han publicado estudios que sugieren el uso de la homeopatía para tratar el COVID-19. Curiosamente, la repertorización de los síntomas comunes de la enfermedad con el software Radar da como resultado la presencia de *Silicea* y *Arsenicum* en las primeras posiciones. En otro estudio, el segundo también es uno de los más prescritos. Sus respectivas patogenesias muestran un estrecho vínculo con el intestino delgado, donde los genes NOS2 y AOC1 destacan (> **tabla 4**, [que es la tabla 3 en el manuscrito original](#)). Este artículo pretende servir de base teórica para la demostración experimental de la homeopatía. La hipótesis es que la acción específica de cada medicamento debería ser la estimulación de un gen clave que permita la función de su proteína codificada, provocando la remisión de los síntomas del paciente por reacción en cadena. Es un objetivo ambicioso, pero con el convencimiento de su existencia debido a la mencionada mejora de la eficacia terapéutica en animales, cuando se aplica este razonamiento al diagnóstico y prescripción homeopáticos.

A lo largo de un año, el autor ha vinculado preliminarmente diferentes remedios con proteínas intestinales que sobresalen en el intestino delgado, incluidas las enzimas. En este artículo inédito se ha observado una correlación entre *Silicea terra* e iNOS, *Arsenicum album* y DAO, *Argentum nitricum* y la proteína transportadora de sodio-glucosa tipo 1 (SGLT1), *Veratrum album* y el transportador de serotonina (SERT), y *Lycopodium clavatum* y la serotonina (5-HT). Los síntomas de estos medicamentos pueden explicarse a partir de la inhibición, bloqueo o deficiencia funcional de dichos productos proteicos, y los genes que los codifican podrían ser el lugar de acción específico de cada remedio homeopático para regularlos (existen diversos estudios que avalan esta afirmación). Como ya se ha dicho, hay que verificarlo. Aquí solo se exponen las relaciones encontradas entre los síntomas más destacados de *Silicea* e iNOS, así como entre *Arsenicum* y DAO. Debe entenderse que las patogenesias presentan sus numerosos síntomas y modalidades sintomáticas con una jerarquía, pero sin una conexión lógica entre ellos. No todas las manifestaciones mórbidas existen en los pacientes, y en ocasiones un mismo medicamento puede mejorarlos aun cuando tienen enfermedades sintomáticamente diferentes. Por tanto, lo más probable es que la conformación de cuadros clínicos similares a la patogenesia de un remedio dependa de los factores ambientales que provocan cada enfermedad, sumándose la predisposición genética o debilidad para explicar la forma individual de enfermar.

El conjunto de datos de la **tabla 5** ([tabla 4 en el artículo original](#)) intenta mostrar que la patogenesia de *Silicea terra* puede explicarse como el resultado de una inhibición del óxido nítrico inducible, que conduce a una regulación positiva de la vía de la arginasa, incluidas las poliaminas, y una sobreexpresión compensatoria del óxido nítrico neuronal. Ambos excesos permiten una regulación negativa de la vía glutamatérgica (glutamato + acetilcolina) y de derivados como el GABA. Cabe señalar que se han omitido muchos detalles y síntomas por órganos y sistemas, salvo referencias necesarias, debido a la gran cantidad de información contenida en la patogenesia. Los síntomas seleccionados se consideran suficientes y representativos para establecer la hipotética relación medicamento-gen-proteína. Se han asignado números a los síntomas para una mejor vinculación con los estudios de referencia correspondientes. [Las abreviaturas citadas en la tabla están descritas en su pie.](#)

Características sintomáticas de <i>Silicea terra</i> (tomadas de la Materia Médica de Vijnovsky).	Interpretación basada en estudios que respaldan la deficiencia subyacente de NOS2/iNOS para explicar los síntomas (referencias bibliográficas en el artículo original).
<u>Mentalidad:</u> (1) Falta de confianza en uno mismo, profundamente inseguro, cobarde. Cuando la mente necesita <i>Silicea</i>, se encuentra en un estado de debilidad, de desconcierto, de miedo, de sumisión. (2) Los pacientes también pueden mostrar falta de memoria, confusión y dificultad para comprender y concentrarse. (3) Otros patrones son la ansiedad por anticipación de eventos futuros, la obsesión por los objetos punzantes o el perfeccionismo al realizar cualquier cosa.	(1) Los ratones knockout para iNOS exhiben un comportamiento de congelación cuando se exponen a un peligro y no pueden reaccionar con valentía. La regulación positiva de la nNOS y la regulación negativa del sistema endocannabinoide en la corteza cerebral es parte del proceso. (2) La actividad descendente de la ACh también ocurre cuando el óxido nítrico neuronal está regulado positivamente. Esto afecta al aprendizaje y la memoria, algo que también se observa en modelos experimentales de Alzheimer, en los que iNOS desempeña un papel protector en las células gliales contra la neuroinflamación y la neurodegeneración. (3) Los ratones knockout para NOS2 muestran una actividad anormal en el circuito cortico-estriato-talamocortical en términos de trastornos obsesivo-compulsivos. La estimulación excesiva de la vía glutamatérgica (glutamato + acetilcolina) puede explicar en parte la posterior regulación negativa de la ACh como respuesta compensatoria.
<u>Constitución física:</u> (4) Malnutrición, no por falta de alimentos en cantidad y calidad, sino porque hay una asimilación imperfecta. El paciente tiene un aspecto delgado y débil.	(4) El óxido nítrico inducible controla la permeabilidad de la pared intestinal durante la digestión, al interactuar con la flora bacteriana. La regulación positiva de la vía de la arginasa aumenta el recambio de proteínas en términos de catabolismo, para reponer la arginina a partir de otros aminoácidos (glutamina, glutamato, alanina, aspartato, prolina y citrulina). La mayoría de ellos son esenciales para la integridad estructural y la funcionalidad del intestino.
<u>Indicaciones generales:</u> (5) Procesos inmunomediados, como infecciones purulentas (abscesos, fístulas, cuerpos extraños en la piel, heridas que no cierran). (6) Efectos de la transpiración suprimida. (7) Consecuencias de la vacunación, especialmente la viruela.	(5) La sobreexpresión de arginasa produce inmunodeficiencia. Los neutrófilos son las células inmunes más enriquecidas en esta enzima, aumentando su migración a focos infecciosos porque la iNOS inhibida no puede limitar la adhesión a la pared vascular y la diapédesis. El óxido nítrico es necesario para matar las bacterias y la fagocitosis se reduce porque la actividad de los macrófagos M1 depende de la NOS2, por lo que los neutrófilos mueren y forman pus

	junto con los desechos bacterianos. La estimulación de la ACh, cuando se detiene la degradación del glutamato para reponer la arginina (proporción 3:1), permite la supuración, la expulsión de cuerpos extraños y la secreción de sudor. (6) Esto se debe a que la actividad sinérgica excitadora del glutamato y la acetilcolina (vía glutamatérgica) es esencial en la contracción del tejido muscular y la transpiración. Además, la nNOS aumenta cuando se desarrolla dolor neuropático debido a un traumatismo, lo que lleva a una reducción de la señalización de ACh que retrasa la expulsión de objetos punzantes de las heridas. Una correlación negativa similar entre nNOS y ACh ocurre en enfermedades que alteran la neurotransmisión a través de la unión neuromuscular. iNOS también es importante en la cicatrización de heridas; por lo tanto, la estimulación de VEGF y eNOS para la neovascularización influye en el drenaje. (7) El óxido nítrico inducible tiene una correlación negativa con la infección viral, como la vaccinosis entre otras, y juega un papel crítico en la tolerancia a la vacuna contra la viruela.
Indicaciones generales: (8) Trastornos neurológicos (epilepsia, sonambulismo).	(8) El citado consumo de glutamato (por sobreestimulación de la arginasa y el óxido nítrico neuronal), la regulación positiva de la nNOS y la activación del receptor del hipocampo Mel_{1B} por la melatonina, todo ello en el cerebro y relacionado negativamente con la inhibición de la NOS2, regula el GABA y produce un aumento de la actividad locomotora espontánea, como convulsiones y sonambulismo.
Indicaciones generales: (9) Neoplasias, cáncer.	(9) Las poliaminas están implicadas en la proliferación celular y las neoplasias malignas.
Principales modalidades sintomáticas: (10) Peor por el frío y la humedad (siempre helado), mejor por el calor seco. (11) Hipersensibilidad sensorial y sensitiva (alodinia, intolerancia al tacto y a la presión), parestesia. (12) Aversión e intolerancia a la leche, más aún si es cruda (incluida la materna), con propensión a vómitos y diarrea tras disbiosis y fermentación.	(10) La iNOS es vasodilatadora y participa en el tejido adiposo pardo para la termogénesis, por lo que su inhibición favorece la sensación de frío. A esto hay que añadir que las poliaminas tienen un efecto hipotérmico sobre el hipotálamo. Todo ello explica la mejoría con el calor. La humedad es un agravante a temperaturas extremas, estando este registro en relación con la toxicidad de la carne podrida (remedio homeopático <i>Pyrogenium</i>, de origen animal rico en aminas

	biógenas). (11) Respecto a las alteraciones en la percepción de estímulos, la hiperreactividad al dolor está relacionado con la sobreestimulación de la nNOS (especialmente en traumatismos), mientras que la parestesia es una consecuencia de la reducción de la señalización de la ACh. (12) Finalmente, los trastornos digestivos por la leche son consecuencia del descenso de la actividad de defensa de la NOS2 en el intestino, la reducción del tránsito intestinal derivada de $\uparrow$nNOS/$\downarrow$ACh, y la disbiosis resultante de la interacción de los nutrientes y microorganismos de la leche con los enterocitos y la flora intestinal. La leche es rica en arginina y la suplementación con este aminoácido en una condición de iNOS inhibida que no mejora la deficiencia funcional, por lo que la vía de la arginasa seguirá regulada positivamente con los efectos ya vistos. Además, las δ-proteobacterias, que procesan azufre y producen ácido sulfhídrico (H_2S) con su característico mal olor a huevos podridos, aumentan con la grasa de la leche animal.
--	--

Tabla 5. Correlación entre síntomas representativos de *Silicea terra* y estudios científicos que permiten interpretar la patogenesia como una deficiencia funcional de NOS2 (gen)/iNOS (proteína). Abreviaturas (siglas en inglés): ACh, acetilcolina; eNOS, óxido nítrico sintasa endotelial; nNOS, óxido nítrico sintasa neuronal; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular. Nota: se han asignado números a los síntomas para una mejor vinculación con los estudios de referencia correspondientes.

El conjunto de datos de la **tabla 6** ([tabla 5 en el artículo original](#)) intenta explicar que la patogenesia de *Arsenicum album* puede ser el resultado de una inhibición de la DAO, que conduce a una discapacidad funcional secundaria de la otra enzima histaminasa HNMT y a una regulación positiva de las aminas biógenas (histamina, poliaminas), con diversos efectos fisiopatológicos. La tabla tiene características de presentación similares a la anterior.

Características sintomáticas de <i>Arsenicum album</i> (tomadas de la Materia Médica de Vijnovsky).	Interpretación basada en estudios que respaldan la deficiencia subyacente de AOC1/DAO para explicar los síntomas (referencias bibliográficas en el artículo original).
Mentalidad: (1) Marcada ansiedad e inquietud que implica un movimiento continuo. (2) Miedo a todo, trastorno de pánico. (3) Obsesiones y compulsiones, perfeccionismo. (4) Depresión con pensamientos de suicidio.	(1–4) Los receptores de histamina clásicos están implicados en respuestas nerviosas como la ansiedad (H1R, H2R), el pánico (H3R), la obsesión-compulsión (H3R) y la depresión (H1R, H2R, H3R). (1) La inquietud ansiosa es la conducta más característica de

	<i>Arsenicum</i> y se debe a que las neuronas histaminérgicas se extienden a todas las áreas del cerebro desde el TMN hipotalámico, y estimulan la liberación de neurotransmisores excitadores (serotonina, noradrenalina, dopamina, glutamato) y hormonas (CRH, ACTH). Esto supone la activación del eje HPA y de núcleos aminérgicos implicados en las respuestas al estrés y los mecanismos de recompensa/refuerzo. A esto hay que añadir que las poliaminas excitan a las neuronas a través de los canales iónicos del receptor de glutamato (NMDA, AMPA, Kainato) y bloquean los canales rectificadores de entrada de potasio (Kir) para dificultar la repolarización. Estos efectos pueden ocurrir a través de aminas biógenas de la digestión cuando su concentración no está controlada por la diaminooxidasa, ya que pueden llegar al sistema nervioso central gracias a su capacidad para aumentar la permeabilidad vascular y celular.
<u>Indicaciones generales:</u> (5) Consecuencias del consumo de carne en mal estado, intoxicación por tomaínas (hoy conocida como intoxicación por aminas biógenas). (6) Secreciones mucosas excoriantes y ardientes con olor pútrido. (7) Debilidad física y pérdida de fuerza que puede ser extrema (colapso). (8) Adelgazamiento hasta la caquexia.	(5) La enzima DAO es la encargada de metabolizar las aminas biógenas procedentes de la digestión, especialmente la histamina en el espacio extracelular. Si se inhibe o se satura, se desarrollan síntomas de intoxicación. La enzima HNMT, que es la histaminasa intracelular, no puede compensar la deficiencia de la primera y muestra incompetencia funcional. (6) Las propiedades proinflamatorias de la histamina permiten experimentar la sensación de ardor en las mucosas, y las características organolépticas de la putrescina y la cadaverina justifican la emanación de olores desagradables. (7) La sensación de fatiga, que puede ser extrema, es un efecto conjunto de la histamina y las poliaminas, en contraste con sus capacidades anteriormente mencionadas para excitar al paciente. La putrescina, la espermidina y la espermina disminuyen la movilidad y provocan una reducción de la fuerza y el tono muscular desde los centros nerviosos y en las células musculoesqueléticas y cardíacas (bloqueando los canales de sodio y calcio), justificando la sensación de colapso iniciada por sus efectos hipotensores en sinergia con la histamina. Esta actividad descendente está

	respaldada por una disminución en la liberación de TRH y la caída de los niveles plasmáticos de TSH a través de los receptores H2R, lo que contribuye a la pérdida de calor y energía. (8) La reducción de peso es una consecuencia básica de una menor integridad estructural y funcionalidad de la mucosa intestinal en condiciones de niveles bajos de DAO. A esto hay que sumar el aumento del gasto energético mediado por la histamina y la disminución del apetito a través del receptor H1R.
<u>Indicaciones generales:</u> Procesos inmunomediados: (9) Sepsis. (10) Abscesos. (11) Alergias. (12) Efectos de las vacunas. (13) Cáncer. (14) Leishmaniosis.	(9–11) La señalización ascendente de la histamina en las células inmunes, y su respuesta sostenida en réplica a los alérgenos cuando se reduce su degradación, se refleja en la figura 3 y justifica el desarrollo de infecciones y reacciones de hipersensibilidad. (12) El efecto de las vacunas se asocia con anafilaxia mediada por histamina/IgE. (13) El cáncer es el resultado de la implicación de la histamina y las poliaminas en la proliferación celular y las neoplasias malignas. (14) En cuanto a la leishmaniosis, parece que la histamina favorece la supervivencia del parásito <i>Leishmania</i> y los antagonistas del receptor H1 demuestran su eficacia contra <i>Leishmania infantum</i> , hechos probablemente relacionados con la proteína del parásito que actúa como factor liberador de histamina dependiente de IgE. Por otro lado, la oxidación de diaminas y poliaminas por una aminooxidasa de cobre de origen vegetal tiene efectos opuestos sobre los promastigotes, dependiendo de las sustancias químicas derivadas. Si bien los aldehídos de la putrescina y la cadaverina son factores de crecimiento, el mismo tipo de compuestos de la espermidina y la espermina tienen propiedades inhibitorias. Estos hallazgos sugieren que la estimulación excesiva de la enzima DAO no ayudará.
<u>Indicaciones generales:</u> Desequilibrios hídricos y hemodinámicos: (15) Sed en casos agudos y reducción de la ingesta de agua en condiciones crónicas. (16) Hemorragias. (17) Quemaduras. (18) Anemia simple y perniciosa.	(15) Los mecanismos de ingesta de agua involucran receptores de histamina y AVP. Esta último se libera en el SON a través de neuronas histaminérgicas y H1R para producir sed, mientras que la activación de H3R o la inhibición de H1R y H2R deprimen fuertemente la liberación de vasopresina inducida por la deshidratación. Una actividad

	mejorada o mantenida de la histamina aumenta el edema y estimula la pérdida continua de flujo sanguíneo. (16) Si el sangrado inducido por un traumatismo o un procedimiento experimental conduce a un shock hipovolémico, la histamina ejercerá una respuesta de contramedida a través de H1R y con la participación del sistema colinérgico para aumentar la MAP, el pulso y la frecuencia cardíaca. En estos casos, la diaminoxidasa constituye un biomarcador sérico de shock hemorrágico, aumentando su concentración en plasma debido a que en esa condición se reduce la perfusión sanguínea de la mucosa intestinal, se desarrolla daño y disfunción de la barrera intestinal, y la DAO disminuye en el intestino debido a la isquemia. (17) Se han encontrado resultados similares en relación con las quemaduras, lo que refleja la importancia e influencia de la DAO y el intestino en el sistema circulatorio. (18) H4R contribuye a la detención de la hematopoyesis en la médula ósea, provocando anemia. La patogenesia de <i>Arsenicum</i> indica que esta puede ser de tipo simple o perniciosa, las cuales afectan al metabolismo de las vitaminas B9 y B12, respectivamente. La relación con las aminos biógenas es que ambas vitaminas aumentan la biosíntesis hepática de poliaminas a través de la vía de la metionina, mientras que juntas reducen la actividad de la PAO y la diaminoxidasa en el hígado. A la capacidad de reducir la funcionalidad de PAO y DAO, hay que sumar que algunos alimentos ricos en ambas vitaminas (B9: verduras de hoja, legumbres, riñón, hígado; B12: pescado, carne, vísceras, huevos, lácteos) tienen precisamente concentraciones elevadas de histamina o la capacidad de liberarla. Así, los pacientes con intolerancia a la histamina tenderán a mostrar una mala asimilación de este tipo de alimentos con vitaminas, conduciendo a anemia a través del H4R.
<u>Indicaciones generales:</u> (19) Trastornos neurológicos (convulsiones, temblores).	(19) Las aminos biógenas son proconvulsivas, porque las poliaminas aumentan la excitación neuronal al estimular los canales iónicos del receptor de glutamato (NMDA, AMPA, Kainato) y bloquear los canales rectificadores internos de potasio (Kir) para impedir la repolarización. Las poliaminas

	también pueden causar temblores e inducir la liberación de histamina a través de receptores NMDA, que tienen un sitio de unión para la histamina. La diaminooxidasa participa en una ruta metabólica para procesar la putrescina con el fin de formar GABA, incluso en el cerebro; así, la potenciación de la vía glutamatérgica conduce a convulsiones y epilepsia. La histamina también participa en espasmos y convulsiones a través del receptor H3R.
Principales modalidades sintomáticas: (20) Peor por la noche, especialmente en el rango entre la 1 y las 3 de la mañana, pero también puede experimentar esa sensación entre la 1 y las 3 de la tarde. (21) Periodicidad en la aparición de los síntomas (todos los días, semanas, meses o años). (22) Peor por el frío y la humedad (siempre helado), mejor por el calor seco. (23) Peor por los cambios de temperatura. (24) Dolores ardientes.	(20) Los registros de agravamiento sintomático son la modalidad más destacada de <i>Arsenicum</i>. En la medicina tradicional china, el horario de máxima actividad del intestino delgado es de 1 a 3 de la tarde y el del hígado es de 1 a 3 de la madrugada; por lo tanto, el empeoramiento predominantemente nocturno indica que la función hepática se ve afectada debido al desequilibrio intestinal. Esto tiene sentido por la relación anatómica entre ambos órganos y los efectos inflamatorios de la histamina en el hígado a través del receptor H1R. Este mismo receptor, junto con el NMDA, sirve a la histamina para sobreestimular el SCN hipotalámico y causar alteraciones del ritmo circadiano y del sueño. (21) El SCN es un reloj circadiano maestro y los trastornos antes mencionados constituyen signos de encefalopatía hepática, reforzando la relación intestino-hígado. (22) La sensibilidad a las bajas temperaturas está relacionada con el efecto hipotérmico de las aminas biógenas sobre el hipotálamo y la inhibición de las hormonas tiroideas por la histamina. Además, la hipotensión causada por estas sustancias promueve la hipoperfusión de los tejidos debido a alteraciones en el flujo sanguíneo local y la presión arterial, por lo que el paciente suele tener manos y pies fríos. El riñón también se ve afectado en este sentido, siendo un órgano con gran influencia en la temperatura corporal. La agravación por la humedad es un efecto registrado en relación con la toxicidad de la carne podrida (remedio homeopático <i>Pyrogenium</i>, de origen animal rico en aminas biógenas). Todo esto explica la mejoría con el calor. Sin embargo, la histamina muestra una clara capacidad para producir hipertermia,

	involucrando a H1R, H2R, H3R, al área preóptica/hipotálamo anterior y al tejido adiposo pardo. (23) Este contraste de respuestas con relación al frío y al calor conecta con el hecho de que las temperaturas extremas favorecen la liberación de histamina, lo que hace que el paciente sea sensible a las oscilaciones térmicas. (24) La sensación ardorosa del dolor puede explicarse a través de la histamina no degradada de origen alimentario, o mediante la desgranulación de la histamina mediada por estímulos inmunológicos y no inmunológicos por parte de las células mastoides, en su ubicación junto a las fibras nerviosas tipo C.
--	--

Tabla 6. Correlación entre síntomas representativos de *Arsenicum album* y estudios científicos que permiten interpretar la patogenesia como una deficiencia funcional de AOC1 (gen)/DAO (proteína). Abreviaturas (siglas en inglés): AVP, angiotensina-vasopresina; HPA, hipotalámico-pituitario-suprarrenal; MAP, presión arterial media; PAO, poliaminooxidasa; SCN, núcleo supraquiasmático; SON, núcleo supraóptico; TMN, núcleo tuberomamilar; TSH, hormona estimulante de la tiroides. Nota: se han asignado números a los síntomas para una mejor vinculación con los estudios de referencia correspondientes.

8. Sección 5: Discusión.

Este estudio analítico presenta un modelo fisiopatológico de la enfermedad infecciosa COVID-19, con el intestino delgado como principal puerta de entrada al organismo para su agente causal SARS-CoV-2. La hipótesis se basa en la riqueza del tejido intestinal respecto a cinco genes cuya interacción en determinadas condiciones hace factible la infección, con otros dos puntos importantes de posible replicación (intestino grueso y riñón). Estas circunstancias condicionantes son factores genéticos y ambientales que provocan una regulación negativa de NOS2/iNOS o AOC1/DAO, de modo que la ACE también se inhibe y todo conduce a una regulación positiva de ACE2 y TMPRSS2. Así, se proponen dos formas diferentes de desarrollar la infección según si la inhibición es del gen NOS2 o del gen AOC1.

Las células inmunes y vasculares que sustentan la inmuno-incompetencia y la inflamación sistémica se ven afectadas en el proceso. Esto es interesante porque en la medicina tradicional china, el intestino delgado se conecta con el corazón y juntos forman una pareja Yin-Yang integrante del elemento Fuego, que comprende funciones corporales relacionadas con la circulación y los vasos sanguíneos. El artículo respeta la transmisión del virus por las vías respiratorias, pero a lo largo del texto se explica que el epitelio respiratorio puede verse comprometido debido a los efectos cardiovasculares de la tormenta de citoquinas tras el desequilibrio intestinal, a la exposición a inhibidores de óxido nítrico inducible y DAO, y al aumento del recambio proteico en sentido catabólico para reequilibrar los enterocitos. Este último hecho es especialmente importante porque estas células intestinales queman glutamina como combustible principal y el consumo del aminoácido aumenta durante la sepsis, pero es menor en el intestino para abastecer al hígado y a las células inmunitarias. En cualquier caso, las

reservas se agotan y la actividad de los enterocitos y del sistema inmunológico se ve limitada. A esto hay que añadir que la glutamina es esencial para que las enzimas transglutaminasas mantengan la estructura e integridad de los epitelios. Por tanto, cuanto menor sea la biodisponibilidad del aminoácido, mayor será la sensibilidad a las infecciones. Este artículo también expone la importancia de las funciones de iNOS y DAO en el intestino delgado y cómo influyen en el resto del organismo para mantener la homeostasis, además de ser enzimas decisivas para controlar la replicación viral a través de las poliaminas. Sin embargo, NOS2 y AOC1 presentan una diferencia fundamental en sus respectivas vías fisiopatológicas para la regulación positiva de ACE2 y TMPRSS2, siendo la familia del interferón (especialmente IFN- γ) la que marca la divergencia según el reciente estudio de Ziegler y colaboradores.

El abordaje de la deficiencia funcional de los genes NOS2 y AOC1, y sus productos proteicos, se ha realizado a partir del encuentro entre la ciencia clásica experimental, la medicina oriental y la homeopatía, ya que todas las perspectivas tienen en común que el desarrollo de los síntomas de la enfermedad puede ocurrir a partir de una debilidad básica. La ciencia moderna describe este fenómeno a través de los estudios GENREs, la medicina tradicional china lo hace a través de la insuficiencia energética asociada a las funciones de un órgano o parte del organismo, y la homeopatía relaciona el proceso con un solo medicamento capaz de regular todo el cuerpo de una manera específica, que este artículo intenta empezar a dilucidar.

El tratamiento homeopático propuesto debe entenderse como una herramienta más en la lucha contra la enfermedad, ya que es igualmente importante controlar los factores desencadenantes en una sociedad de consumo excesivo en general. Las críticas a la homeopatía por su eficacia no se basan en la ciencia, porque ha demostrado ampliamente que los medicamentos de alta dilución tienen un efecto biológico, como se señala en este artículo. Si el rechazo se centra en argumentos como que no se observan cambios en el paciente con frecuencia y que los remedios actúan como un placebo, hay que tener en cuenta que el mismo resultado se observa con los medicamentos tradicionales y esto no los hace menos útiles. La realidad es que, cuando se prescribe un medicamento inadecuado de cualquier especialidad, se debe discutir su nula o debatible acción en base a la elección equivocada del tratamiento y no a si funciona *per se* cuando se ha visto que sí. Por otro lado, el argumento sobre el número de Avogadro está obsoleto, porque se rige por la molécula como unidad de medida funcional y experimentos con nanopartículas demuestran que estimulan la expresión de genes, los cuales son en última instancia los que codifican las proteínas que hacen posible la reproducción de respuestas fisiológicas y patológicas en organismos vivos. En este sentido, las nanopartículas de sílice, análogas a las presentes en el remedio homeopático *Silicea terra* (a partir de dióxido de silicio), provocan la expresión del óxido nítrico inducible. El experimento de Corbalán y colaboradores muestra resultados que merecen ser analizados. Todas las nanopartículas utilizadas (10, 100, 150 y 500 nm) producen efectos nocivos que aumentan con la dosis, pero los más graves son causados por las más pequeñas. Esto es interesante porque es presumible que a medida que se reduce la dosis, solo se verá una respuesta a la partícula de 10 nm. Este efecto esperado se ha observado en un estudio con *Terminalia arjuna* (cardioprotector), cuya dosis con eficacia terapéutica disminuyó de 1 a 2 gramos por día a 0,083 gramos a medida que el tamaño de las partículas activas se redujo de 50 μ m a 23 nm. En diferentes estudios sobre la presencia de nanopartículas en las diluciones homeopáticas, los tamaños varían desde 10 o 15 nm hasta el punto cuántico ([diámetro inferior a 10 nm](#)), por lo que habría que considerar si el menor tamaño confirma un precepto homeopático clásico: “a mayor dilución, mayor fuerza de acción y menor riesgo de efectos adversos.”

En relación con este artículo, la correlación entre los síntomas toxicológicos de las patogenesias de *Silicea terra* y *Arsenicum album* y las publicaciones científicas sobre el óxido nítrico inducible y la DAO, permite relacionar el primer remedio homeopático con la deficiencia funcional de NOS2/iNOS y el segundo medicamento con la deficiencia funcional de AOC1/DAO. Debe quedar claro que es un estudio teórico, por lo que requiere mayor investigación y evidencia de la hipótesis. Sin embargo, estos razonamientos mejoran la eficacia terapéutica de la homeopatía en la práctica clínica diaria con animales.

9. Sección 6: Conclusión.

Dos posibles vías fisiopatológicas basadas en destacados genes intestinales, el metabolismo de las poliaminas, la histamina, el óxido nítrico y más se han expuesto en esta publicación. Se han escrito varios estudios alrededor del mundo para solicitar el uso de la homeopatía contra el COVID-19. El presente artículo se suma a ellos para proponer una teoría donde los remedios homeopáticos *Silicea terra* y *Arsenicum album* podrían ayudar a mejorar la salud de los pacientes. Ambos medicamentos aparecen en la repertorización de los homeópatas en todo el mundo. Es hora de incluirlos en procedimientos experimentales para dilucidar su mecanismo de acción específico.

*Aquí termina la traducción del artículo original de 2020: **The Intestinal Perspective of COVID-19: NOS2 and AOC1 Genes as Epidemiological Factors, and a Homeopathic Approach to their Functional Improvement**¹ (La perspectiva intestinal del COVID-19: los genes NOS2 y AOC1 como factores epidemiológicos y un enfoque homeopático para su mejora funcional). Se han omitido los datos personales de presentación del autor al comienzo del manuscrito, la declaración de conflicto de intereses, los agradecimientos y las referencias bibliográficas, que podrán ser consultadas en el trabajo publicado en Homeopathic Links y subido al blog de Veterinario Natural (<https://www.veterinarionatural.com/blog>).*

10. Sustentación de mi hipótesis sobre la importancia de los genes intestinales NOS2 y AOC1 en la fisiopatología del COVID-19 por los resultados analíticos del laboratorio SYNLAB de Hungría en 2021.

SYNLAB es el mayor proveedor de servicios de diagnóstico de laboratorio en Hungría y Europa. El grupo SYNLAB está presente en 36 países de 4 continentes y emplea a más de 24.000 personas, con una facturación de 2.600 millones de euros y 500 millones de inspecciones al año (fuente: <https://www.synlab.hu/>).

En el 60º Congreso de la Sociedad Húngara de Medicina de Laboratorio, celebrado del 26 al 28 de agosto de 2021, el departamento de Inmunología de SYNLAB presentó sus resultados sobre el diagnóstico de deficiencia de diaminooxidasa (DAO) y planteó la hipótesis del aumento de pacientes intolerantes a la histamina con relación a la infección por SARS-CoV-2. A continuación, se transcribe el resumen de la exposición titulada *Effect of COVID-19 infection on diamine-oxidase enzyme concentrations*³² (Efecto de la infección por COVID-19 en las concentraciones de la enzima diaminooxidasa).

“La histamina es un mediador importante liberado por el sistema inmunológico como resultado de la invasión del virus SARS-CoV-2, que puede provocar una tormenta de citoquinas y, en consecuencia, insuficiencia orgánica múltiple. En los pacientes que padecen deficiencia de DAO (diaminooxidasa) existen niveles elevados de histamina circulante. La mayor liberación de histamina asociada con la mastocitosis inducida por el virus SARS-CoV-2 empeora el proceso inflamatorio generado por la infección. Dos genes pueden desempeñar un papel fundamental: NOS2, que expresa la enzima óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), y AOC1, que codifica la diaminooxidasa. En el primer trimestre de 2020, nuestro laboratorio recibió 1.353 solicitudes de pruebas de la enzima DAO (valor medio: $11,38 \pm 7,65$), de las cuales 1.029 fueron solicitadas por médicos y 324 por pacientes privados. En contraste, en el primer trimestre de 2021, 1.925 fueron solicitados por médicos y 408 fueron realizados a pacientes privados del total de 2.333 exámenes DAO (valor medio: $9,58 \pm 6,83$). Se utilizó una técnica de ELISA sándwich para determinar la actividad enzimática con dos anticuerpos policlonales contra DAO recombinante. Las edades medias de los dos grupos estudiados fueron casi las mismas ($40,34 \pm 15,28$ y $39,72 \pm 14,52$ años). En 2021, encontramos muchos más pacientes con intolerancia a la histamina. Se sospechó la relación con la infección por el virus SARS-CoV-2. En los primeros tres meses de 2021, el 63% de todas las pruebas ya mostraron valores bajos de DAO en comparación con el 54% medidos el año anterior. El análisis estadístico mostró una diferencia significativa ($p < 0,0001$). En la tercera ola de la pandemia del COVID-19 en 2021, los niveles de DAO de los pacientes estudiados fueron significativamente más bajos en comparación con el año anterior. La alta incidencia de intolerancia a la histamina puede requerir más investigación. Todavía no sabemos si la infección por el virus SARS-CoV-2 contribuyó directamente al desarrollo de estos síntomas de intolerancia a la histamina o exacerbó la intolerancia a la histamina preexistente.”

Como se puede ver, hay una referencia directa a la importancia de los genes NOS2 y AOC1 como factores epidemiológicos y fisiopatológicos del COVID-19. La autora principal de este manuscrito, la doctora Mária Kun, me ha comunicado personalmente que la aseveración sobre la relevancia de ambos genes en la tormenta de citoquinas, mediada por la histamina, es resultado de su propia investigación. Esto da legitimidad a las fisiopatologías de NOS2 y AOC1

presentes en mi artículo, pues tiene mejor sustento científico una conclusión genómica similar e independiente que si solo se basa en una referencia a mi publicación de 2020. Por tanto, el enfoque teórico sobre los dos genes y los resultados del laboratorio respecto a la deficiencia de diaminooxidasa (DAO), en relación con la infección por SARS-CoV-2, suponen un buen respaldo para mi modelo metabólico a escala del genoma en relación con el COVID-19.

11. Mención conjunta de los genes NOS2 y AOC1 como mayores contribuidores al desarrollo del COVID-19 en un manual de medicina alternativa de la editorial Springer de 2021.

Springer es una gran corporación editorial dedicada a la publicación de revistas y libros especializados en ciencias. Uno de estos manuales es *Alternative Medicine Interventions for COVID-19*³³ (Intervenciones de medicina alternativa para el COVID-19). En su página 98, hay un epígrafe sobre medicina tradicional china que se centra en los genes NOS2 y AOC1, el cual reza de la siguiente manera:

“La infección del COVID-19 se produce en el cuerpo del paciente gracias a la importante contribución de los genes NOS2 y AOC1. Estos expresan las enzimas óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y diaminooxidasa (DAO), respectivamente. Ambos son parte del metabolismo de las poliaminas. Ambos están involucrados en la replicación viral. Mediante la regulación negativa de estas enzimas, la replicación viral puede ser controlada. Además, anteriormente se informó una correlación negativa entre NOS2 y el aceptor del COVID-19. Por tanto, con la inhibición o disminución de la expresión de NOS2 y AOC1, el huésped puede volverse susceptible frente a este virus. Teniendo en cuenta dicha susceptibilidad e infección, se están estudiando dianas terapéuticas para ambos genes (NOS2 y AOC1). Cualquier remedio que pueda sobreexpresar estos genes podría demostrar su potencial antiviral.”

Las afirmaciones de los autores son muy similares a las que realizo en mi manuscrito, pero no hay una referencia bibliográfica expresa en el capítulo que confirme el origen de las aseveraciones. Para aclarar la duda, la editora responsable del libro me puso en contacto con los autores vía correo electrónico. Ellos reconocen haber usado mi artículo como fuente de información para realizar esas declaraciones y que su ausencia de la bibliografía puede obedecer a alguna omisión accidental, o bien a que formara parte de trabajos consultados parcialmente y por ello no se citase. El lector debe saber que las publicaciones científicas suelen ser de pago y no precisamente económicas, lo que limita el acceso a su lectura. En estas situaciones, la información que se puede recabar para documentación se limita al resumen (abstract) del artículo. Es la única parte del manuscrito que las editoriales permiten leer de forma gratuita.

12. Referencia a mi artículo en un trabajo de 2021 sobre la importancia del control de la histamina circulante en pacientes con COVID-19 y ventilación mecánica.

Otra mención de mi estudio sobre el coronavirus SARS-CoV-2 se encuentra en un trabajo de revisión y acceso abierto publicado por Medical and Research Publications en octubre de 2021. Su título es *Discovery of the Mechanism of COVID-19, SIRS and SEPSIS, Defense and Treatment. Mast cells and Histamine Storm an Overlooked Aspects in COVID-19 and in Ventilated Patients. Potential Role of Antihistamine*³⁴ (Descubrimiento del mecanismo del COVID-19, SIRS y SEPSIS, defensa y tratamiento. Los mastocitos y la tormenta de histamina son aspectos pasados por alto en COVID-19 y en pacientes ventilados. Papel potencial del antihistamínico). El término SIRS hace referencia a la respuesta inflamatoria sistémica como un síndrome (Systemic Inflammatory Response Syndrome), que los autores de este trabajo relacionan con una actividad aberrante de la histamina al estilo de una intolerancia. Este estado patológico de hipersensibilidad a modo de alergia requiere la activación de los receptores H1R, H2R, H3R y H4R, como se especifica en mi publicación sobre el COVID-19. Y para ello la histamina debe estar activa, algo que se logra inhibiendo las enzimas que la metabolizan (de ahí la importancia del antihistamínico ante el bloqueo enzimático). Como la DAO es una de ellas, el artículo menciona también el gen AOC1. Pero, además, la SEPSIS se considera una forma de SIRS causada por una infección microbiana, siendo los genes NOS2 y AOC1 fundamentales para su prevención y tratamiento porque SIRS y SEPSIS son parte de la fisiopatología del COVID-19. Así que las referencias a mi artículo en este manuscrito son las siguientes:

“La inhibición o subexpresión de NOS2 y AOC1 determinan la susceptibilidad para enfermar, aumentando el riesgo de infección.”

“Ambos genes destacan en el intestino delgado y están involucrados en el metabolismo de las poliaminas. Estas aminas biógenas son importantes para la replicación viral, estando potenciadas cuando los genes NOS2 y AOC1 están regulados negativamente. Además, NOS2 muestra una correlación negativa con ACE2 y TMPRSS2, mientras que la histamina no degradada por la DAO puede conducir a una regulación positiva de ambos genes de los que el virus depende.”

Los autores del trabajo defienden su tesis sobre el control de la histamina en los pacientes infectados por coronavirus apoyándose en mi propuesta genómica, cuyo número de referencia bibliográfica es el 254 para los fragmentos antes citados.

13. Respaldo de mi estudio por investigadores y científicos chinos en una publicación de 2023, sobre los principales genes del ser humano implicados en la pérdida de gusto y olfato en pacientes de COVID-19.

La editorial suiza MDPI o Multidisciplinary Digital Publishing Institute (Instituto de Publicaciones Digitales Multidisciplinares) tiene 430 revistas de acceso libre, de las cuales 421 son revisadas por pares y 9 son revistas de conferencias. Entre las primeras se encuentra la revista *Life*, dedicada a la publicación de artículos sobre ciencias de la vida, es decir, sanidad, ciencias biológicas y medicina fundamentalmente. A ella están afiliadas instituciones como The Astrobiology Society of Britain (ASB - Sociedad Británica de Astrobiología) y la Asociación Española de Investigación sobre el Cáncer (ASEICA).

En la segunda edición del número especial de *Life* sobre *Prevención y tratamiento del COVID-19*, se ha publicado en el mes de marzo del 2023 un artículo llamado *Identification of Genes Associated with the Impairment of Olfactory and Gustatory Functions in COVID-19 via Machine-Learning Methods*³⁵ (Identificación de genes asociados con el deterioro de las funciones olfativas y gustativas en COVID-19 mediante métodos de aprendizaje automático). Los autores de esta publicación son investigadores y científicos chinos pertenecientes a laboratorios y departamentos de las universidades de Harvard y Shanghai, entre otras instituciones de reconocido prestigio. En este trabajo se aplican algoritmos matemáticos pertenecientes a la inteligencia artificial para analizar el transcriptoma (> **ver más abajo qué es**) de 577 pacientes diagnosticados con COVID-19. De ese total, 84 pacientes tienen pérdida de gusto y/u olfato como consecuencia de padecer la infección por SARS-CoV-2 y 493 enfermos no padecen hipogeusia/ageusia y/o hiposmia/anosmia. El motivo del estudio es que los autores han observado que la pérdida del gusto y/o el olfato está entre las secuelas más comunes del coronavirus y quieren saber por qué. Para ello, deciden hacer un análisis genético de muestras de pacientes infectados, a fin de conocer cuáles son los principales genes implicados en esos síntomas que pueden ser temporales o permanentes. De los cinco métodos computacionales aplicados para analizar los perfiles genéticos de cada paciente, tres son métodos de selección de características que permiten hacer listas de genes en relación con los síntomas estudiados (least absolute shrinkage and selection operator -LASSO-, light gradient boosting machine -LightGBM-, y Monte Carlo feature selection -MCFS-)*, y dos son algoritmos de clasificación que permiten diferenciar los genes esenciales implicados en la alteración del gusto y el olfato (decision tree -DT- y random forest -RF-).* En resumen, la metodología aplicada es un sistema preciso de cribado, que permite agrupar y destacar los genes comunes de los pacientes que están implicados en la fisiopatología de las citadas secuelas sensoriales del COVID-19.

***Traducción del nombre de cada método:** 1) *Least absolute shrinkage and selection operator (LASSO)* = operador de selección y contracción mínima absoluta. 2) *Light gradient boosting machine (LightGBM)* = máquina de refuerzo de gradiente de luz. 3) *Monte Carlo feature selection (MCFS)* = selección de características de Montecarlo. 4) *Decision Tree (DT)* = árbol de decisiones. 5) *Random forest (RF)* = bosque aleatorio.

Transcriptoma:

Es el conjunto de moléculas de ARN mensajero (ARNm) y de ARN no-codificante presentes en una célula o tejido concreto. La transcriptómica es el estudio del transcriptoma de una célula o de un tejido en una situación concreta, basándose en el análisis de sus perfiles de expresión génica. A diferencia del genoma (conjunto de todos los genes), el transcriptoma es extremadamente variable, cambiando en función del tipo celular y de las condiciones ambientales.

Los resultados de la investigación son que partiendo de 577 muestras, cada una de las cuales está representada por 58.929 niveles de expresión genética, los genes relacionados con la pérdida de gusto y/u olfato se clasifican en función de si aparecen en uno o más de los tres algoritmos de selección de características. Hay que decir que dichos genes destacados pasan a considerarse biomarcadores de hipogeusia/ageusia e hiposmia/anosmia. El único biomarcador presente en los tres métodos iniciales de cribado es el gen EDRF1 (Erythroid differentiation regulatory factor 1 – Factor regulador de diferenciación eritroide 1). En dos de los algoritmos de selección aparecen los biomarcadores KRT38 (Keratin 38 – Queratina 38), H3-5 (H3.5 histone – H3.5 histona) y NUDT-5 (Nudix hydrolase 5 – Nudix hidrolasa 5). Finalmente, en solo uno de los tres métodos analíticos de screening aparecen los biomarcadores BTN2A3P (Butyrophilin subfamily 2 member A3, pseudogene – Butirofilina subfamilia 2 miembro A3, pseudogen), CDC42BPB (CDC42 binding protein kinase beta – CDC42 proteína kinasa beta de unión) y AOC1 (Amino oxidase copper containing 1 – Aminooxidasa contenedora de cobre 1). El comentario de los autores del estudio respecto a este último gen y a NOS2 se resalta a continuación:

“AOC1 y otro factor epidemiológico, NOS2, son los dos factores principales asociados con los trastornos neurológicos que causan la pérdida del gusto y el olfato, lo que valida la eficacia y precisión de nuestra predicción.”

De esta manera, los investigadores no solo confirman sus resultados con mi publicación de 2020, sino que además reconocen la fiabilidad del trabajo para apoyar la hipótesis inicial de que los dos genes propuestos, de sobresaliente expresión intestinal, son factores epidemiológicos fundamentales para el desarrollo del COVID-19 y sufrir síntomas y/o secuelas neurológicas como la hipogeusia/ageusia y la hiposmia/anosmia. El número de referencia bibliográfica a mi manuscrito es el 50 para el extracto anterior.

Otros genes citados en la publicación, que pueden contribuir a la pérdida de gusto y olfato, son BRCA1 (Breast cancer gene 1 – Gen 1 del cáncer de mama), KATNIP (Katanin interacting protein – Proteína interactiva con la katanina), IL23R (Interleukin 23 receptor – Receptor de interleucina 23), CDC42EP2 (CDC42 effector protein 2 – CDC42 proteína efectora 2), PBXIP1 (PBX homeobox interacting protein 1 – PBX homeobox proteína interactiva 1), DHRS9

(Dehydrogenase/reductase 9 – Deshidrogenasa/reductasa 9), ADNP2 (Activity-dependent neuroprotector homeobox 2 – Neuroprotector dependiente de actividad homeobox 2) y CLPP (Caseinolytic mitochondrial matrix peptidase proteolytic subunit – Subunidad proteolítica de peptidasa caseinolítica de la matriz mitocondrial). Sus funciones básicas y las de los genes/proteínas anteriores están resumidas en la **tabla 7**.

Genes relacionados con pérdida de gusto y olfato.	Funciones básicas de los genes y sus proteínas.	Métodos computacionales de la I.A. que los descifran.
EDRF1	Diferenciación celular de los glóbulos rojos, regulando la transcripción del gen de la proteína globina (parte de la hemoglobina).	LASSO, LightGBM, MCFS.
KRT38	Formación del pelo y las uñas.	LightGBM, MCFS.
H3-5	Estructural y reparadora, participando en la formación de nucleosomas como estructura plegada y compacta de ADN, que protege al material genético de su uso como plantilla para procesos de replicación de organelos o de toda una célula.	LASSO, LightGBM.
NUDT5	Metabolismo del ATP.	LASSO, LightGBM.
BTN2A3P	Reconocimiento inmunológico y transducción de señales.	MCFS.
CDC42BPB	Reorganización del citoesqueleto y migración celular.	LightGBM.
AOC1	Metabolismo extracelular de la histamina y otras aminas biógenas.	LASSO.
BRCA1	Supresión de tumores, reparación de ADN, estabilidad genómica y metabolismo de lípidos (ácidos grasos).	DT (reglas cuantitativas para LASSO).
KATNIP	Estabilidad de los microtúbulos celulares.	DT (reglas cuantitativas para LASSO).
IL23R	Receptor para interleucina 23 y mediador en la estimulación de células inmunológicas, como células T, células NK (“natural killers”) y macrófagos.	DT (reglas cuantitativas para LASSO).
CDC42EP2	Regulación de la formación de filamentos de actina en el citoesqueleto.	DT (reglas cuantitativas para MCFS y LightGBM).

PBXIP1	Regulación de factores de transcripción.	DT (reglas cuantitativas para MCFS).
DHRS9	Metabolismo de esteroides y lípidos.	DT (reglas cuantitativas para MCFS).
ADNP2	Regulación de factores de transcripción.	DT (reglas cuantitativas para LightGBM).
CLPP	Hidrólisis de proteínas en pequeños péptidos en presencia de ATP y magnesio.	DT (reglas cuantitativas para LightGBM).

Tabla 7. Resumen de los 15 genes relacionados por la inteligencia artificial (I.A.) con la pérdida de gusto y olfato, como secuelas neurológicas habituales de la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19). Más información en el artículo original: *Identification of Genes Associated with the Impairment of Olfactory and Gustatory Functions in COVID-19 via Machine-Learning Methods*.

En resumen, los cinco métodos de cribado de la inteligencia artificial reducen a 15 genes un total de 58.929 niveles de expresión genética y uno de ellos es AOC1. Esto demuestra la eficacia de mi sistema para identificar genes implicados en la fisiopatología de enfermedades concretas, como el COVID-19, siendo fundamental la combinación de la medicina tradicional china y la homeopatía para el análisis correlativo de los síntomas como datos (concepto ya explicado a lo largo de este documento de texto).

14. Otras publicaciones de 2020 y 2022 que resaltan la importancia del gen AOC1 en la infección por COVID-19 (sin referencia bibliográfica a mi artículo).

En la misma línea que la investigación anterior, en un estudio del año 2022 llamado *A structural homology approach to identify potential cross-reactive antibody responses following SARS-CoV-2 infection*³⁶ (Un enfoque de homología estructural para identificar posibles respuestas de reacción cruzada de anticuerpos después de la infección por SARS-CoV-2), los autores utilizan un método computacional para apoyar la hipótesis de que las enfermedades y síntomas asociados al COVID-19 pueden deberse a una respuesta cruzada de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 frente a proteínas humanas, cuya estructura tiene similitud con las proteínas (antígenos) del coronavirus que son objeto de la actividad del sistema inmune del paciente.

De 22.867 proteínas evaluadas, que se dividen en 22.556 proteínas humanas y 26 proteínas víricas, las similitudes estructurales permiten discriminar 346 proteínas del ser humano que pueden dar soporte a la hipótesis planteada. Y para sustentar con más firmeza la tesis de los autores, 102 de las 346 proteínas homólogas tienen funciones que pueden justificar la sintomatología de los pacientes infectados por SARS-CoV-2, o bien de enfermedades concomitantes o desarrolladas tras padecer el COVID-19. Entre esas 102 proteínas se encuentra de nuevo AOC1.

Los investigadores de este estudio afirman que las proteínas que se expresan en la superficie de las membranas plasmáticas celulares o se secretan en el espacio extracelular, como la diaminoxidasa (DAO), tienen las más altas probabilidades de unirse a anticuerpos anti-SARS-CoV-2 que las inhiban funcionalmente. Igualmente aseveran que esas 102 proteínas identificadas tienen funciones biológicas que, si se alteran o interrumpen, podrían resultar en patologías asociadas con el coronavirus.

Asimismo, otra publicación del ámbito veterinario publicada en 2020, cuyo título es *Rapid host response to an infection with Coronavirus. Study of transcriptional responses with Porcine Epidemic Diarrhea Virus*³⁷ (Respuesta rápida del huésped a una infección por coronavirus. Estudio de respuestas transcripcionales con el virus de la diarrea epidémica porcina), presenta la reacción común de los cerdos a la infección por el coronavirus citado en el título y las semejanzas genómicas que los pacientes animales tienen con los humanos afectados por COVID-19, para proponer estrategias terapéuticas frente a la infección por SARS-CoV-2.

Aunque los hospedadores y tropismos celulares y tisulares son diferentes para el virus de la diarrea epidémica porcina y el SARS-CoV-2, los autores de esta nueva investigación argumentan que la organización genómica, la estrategia de replicación y las funciones de una parte de las proteínas no estructurales víricas comparten características comunes entre todos los tipos de coronavirus. Esto se aplica particularmente a las interacciones entre proteínas del coronavirus y proteínas específicas del huésped en células infectadas, pues estas últimas son reclutadas o silenciadas por el microorganismo para favorecer la replicación, ensamblaje y liberación de viriones. Aquí se puede ver cierta similitud con la respuesta inmune cruzada del estudio anterior, en el sentido de considerar que hay proteínas del paciente que participan de forma específica en la fisiopatología de la infección. Y respecto a las características infecciosas comunes antes citadas, los autores incluyen el metabolismo de las aminas biógenas, entre ellas la histamina, siendo un factor epidemiológico fundamental explicado detalladamente en mi publicación. En este sentido, entre los genes de los cerdos que responden en las primeras horas de contacto con el patógeno y son clave tras la infección por su propio coronavirus se encuentra AOC1, cuyo papel en el metabolismo proteico del agente infeccioso es tan importante y común con el SARS-CoV-2, que los autores aconsejan potenciar su expresión en los pacientes con COVID-19. Así se podrá limitar la tormenta de citoquinas, nociva para los enfermos y en la que participa la histamina, y se restringirá el uso de las aminas biógenas como factores de crecimiento y desarrollo para el virus.

15. Alegato final.

Todo lo expuesto en el presente manuscrito permite concluir que los modelos metabólicos a escala del genoma (GENREs) de la ciencia moderna, con la ayuda de la homeopatía y la medicina tradicional china en su enfoque de deficiencia funcional como causa primaria de la pérdida de salud, constituyen una herramienta científica, metódica y rigurosa para hallar genes clave. Además, los GENREs son un método fiable para elaborar fisiopatologías precisas de enfermedades cuyas causas pueden ser naturales o incluso accidentales (toxicológicas), como es el caso de las sustancias naturales utilizadas en la elaboración de los medicamentos homeopáticos.

También se debe considerar la potencialidad de los GENREs como modelos predictivos respecto a la susceptibilidad y predisposición para desarrollar determinados cuadros clínicos que, por combinación de los polimorfismos genéticos, la epigenética y los factores ambientales, siempre serán un conjunto de síntomas individuales para cada paciente. Así, si la genómica se sigue desarrollando, el diagnóstico podrá evolucionar a ser de tipo genético, englobando cada gen (en deficiencia funcional y enlazado con aquellos que se sobreexpresan como se ha visto en mi artículo) distintas enfermedades que actualmente se consideran diferentes (atendiendo a su etiología exógena) e independientes unas de otras. Esto quiere decir que para un mismo gen, hay un conjunto de patologías que se pueden desarrollar aun cuando sus respectivas causas ambientales son distintas (microbiológicas, nutricionales, climáticas, etc.). Y para comprender esto, las patogenesias de los medicamentos homeopáticos son muy útiles, ya que agrupan condiciones patológicas que a mi parecer tienen un mismo gen clave en deficiencia como nexo común.

Respecto a los artículos citados para sustentar mi estudio, la mayoría de los trabajos coinciden en la importancia de los genes NOS2 y AOC1 como factores de riesgo para contraer la enfermedad por SARS-CoV-2 cuando están en deficiencia funcional. Los resultados de muestras estudiadas por el laboratorio SYNLAB y los investigadores y científicos chinos sustentan experimentalmente mi planteamiento teórico sobre el desarrollo del coronavirus desde el intestino delgado. Si bien es cierto que todas las publicaciones referenciadas se centran en el gen AOC1, hay que decir que la exclusión de NOS2 de los resultados experimentales y computacionales puede tener su causa en que el óxido nítrico inducible es proinflamatorio. Esta característica lo convierte en una sustancia indeseable desde el punto de vista de la medicina occidental, que no plantea hipótesis inclusivas para productos biológicos que participan negativamente en la fisiopatología de muchas enfermedades. Sin embargo, no se suele contemplar la importancia vital de dichos productos, cuya erradicación podría ser incompatible o peligroso para la vida (véase la sintomatología de la tabla 5 como ejemplo).

Como conclusión a esta ponencia, se puede decir que los genes AOC1 y NOS2 son aceptados como factores epidemiológicos para la infección por SARS-CoV-2. Dos genes entre una estimación aproximada de 20.000 unidades codificantes de ARN y proteínas (fuente: https://genotipia.com/genetica_medica_news/genes-genoma-humano/), y he dado con ellos gracias a la medicina natural, concretamente la medicina tradicional china y la homeopatía porque tanto la acupuntura como los medicamentos homeopáticos expresan genes.^{16,17,38,39} Esto ha permitido correlacionar los datos aquí expuestos para plantear una hipótesis y elaborar una teoría que ha sido respaldada científicamente por investigaciones independientes.

Las dos fisiopatologías del COVID-19 basadas en los genes AOC1 y NOS2 son únicas en el mundo. Nadie más publicó fisiopatologías específicas en la pandemia de 2020 y aún menos dos en un mismo artículo (demostrable). Tampoco nadie, hasta ahora, ha propuesto mecanismos de acción específicos para medicamentos homeopáticos, con una correlación coherente entre los síntomas de una patogenesia y un único gen clave en deficiencia funcional. Mi trabajo está sustentado por dos años de investigación genómica y

alrededor de 1000 publicaciones revisadas que facilitaron la posterior documentación.

16. Bibliografía extra numerada (no presente en el manuscrito original sobre COVID-19 que aquí se ha traducido; para ver sus referencias hay que consultar la publicación¹).

- 1 Millán Macías A. The Intestinal Perspective of COVID-19: NOS2 and AOC1 Genes as Epidemiological Factors, and a Homeopathic Approach to their Functional Improvement. *Homœopathic Links* 2020; 33(03):196-221.
- 2 Briones Silva F. Los animales y la homeopatía. Teoría y Experiencia. Dilema ed., 2006.
- 3 Millán Macías A. Homeopatía Veterinaria Aplicada. ic ed., 2013:292-293. Disponible en: <https://www.iceditorial.com/otros/6352-homeopatia-veterinaria-aplicada-9788416067916.html>
- 4 Thoresen AS. Acupuntura Veterinaria y Terapias Naturales. Definiciones y aclaraciones necesarias. Multimédis Ediciones Veterinarias. Barcelona (España), 2006: Definiciones y aclaraciones necesarias, 437, 447.
- 5 Millán Macías A. Case report of an abscess in a bitch healed with alternative medicine. *Homoeopathic Links*, 2019; 32(02):118-122.
- 6 Caballero Blasco FJ. Homeopatía para Acupuntores. Miraguano Ediciones. Madrid, 2009.
- 7 Vijnovsky B. Tratado de Materia Médica Homeopática. Organon, 1978:503-507.
- 8 Laboratorio Heel España, S.A.U. Tratado Práctico de Medicina Biorreguladora. RNY Aragón, S.L. ed., 2010:12.
- 9 Puertas D, Snijders A. Acupuntura en Veterinaria. Holosfera ed., Madrid (Spain), 2009:44, 166-167, 185-187.
- 10 Chikramane PS, Suresh AK, Bellare JR, Kane SG. Extreme homeopathic dilutions retain starting materials: a nanoparticulate perspective. *Homeopathy*, 2010; 99(04):231-242.
- 11 Rajendran ES. An evaluation of Avogadro's number in the light of HRTEM and EDS studies of high dilutions of Ferrum metallicum 6, 30, 200, 1M, 10M and 50Mc. *Int. J. High Dilut. Res.*, 2015; 14(03):3-9.
- 12 Upadhyay RP, Nayak C. Homeopathy emerging as nanomedicine. *Int. J. High Dilut. Res.*, 2011; 10(37):299-310.

- 13 Chikramane PS, Kalita D, Suresh AK, Kane SG, Bellare JR. Why extreme dilutions reach non-zero asymptotes: A nanoparticulate hypothesis based on froth flotation. *Langmuir*, 2012; 28(45):15864-15875.
- 14 Sengupta J, Ghosh S, Datta P, Gomes A, Gomes A. Physiologically important metal nanoparticles and their toxicity. *J. Nanosci. Nanotechnol.*, 2014; 14(1):990-1006.
- 15 Chun SH, Yuk JS, Um SH. Regulation of cellular gene expression by nanomaterials. *Nano Converg.*, 2018; 5(1):34.
- 16 Teixeira MZ. Isopathic use of auto-sarcode of DNA as antimiasmatic homeopathic medicine and modulator of gene expression? *Homeopathy*, 2019; 108(02):139-148.
- 17 Bigagli E, Luceri C, Dei A, Bernardini S, Dolara P. Effects of extreme dilutions of *Apis mellifica* preparations on gene expression profiles of human cells. *Dose Response*, 2016; 14(01):1559325815626685.
- 18 Hahnemann S. *Organon de la Medicina*. 6ª edición de 1833. Dilema ed., 2006.
- 19 Chiron JP. *Elementos de Materia Médica Homeopática*. Dilema ed. Madrid, 2009:9-22.
- 20 Maciocia G. *Los Fundamentos de la Medicina China*. 2ª ed. Gaia Ediciones; 2013:457-458.
- 21 Doyle A, McGarry MP, Lee NA, Lee JJ. The construction of transgenic and gene knockout/knockin mouse models of human disease. *Transgenic Res.* 2012; 21(2):327-349.
- 22 Millán Macías A. Haemangioma Successfully Treated in a Bitch with *Mercurius solubilis*: A Case Report. *Homoeopathic Links*, 2021; 34(02): 141-147.
- 23 Rogler G, Rosano G. The heart and the gut. *European Heart Journal*, 2014; 35(7):426-430.
- 24 Santisteban MM, Qi Y, Zubcevic J, Kim S, Yang T, Shenoy V, Cole-Jeffrey CT, Lobatón GO, Stewart DC, Rubiano A, Simmons CS, García-Pereira F, Johnson RD, Pepine CJ, Raizada MK. Hypertension-Linked Pathophysiological Alterations in the Gut. *Circulation Research*. 2017; 120:312-323.
- 25 Kamo T, Akazawa H, Suzuki JI, Komuro I. Novel Concept of a Heart-Gut Axis in the Pathophysiology of Heart Failure. *Korean Circ. J.* 2017; 47(5):663-669.
- 26 Forkosh E, Ilan Y. The heart-gut axis: new target for atherosclerosis and congestive heart failure therapy. *Open Heart*. 2019; 6(1): e000993.
- 27 Yang J, Jose PA, Zeng C. Gastrointestinal-Renal Axis: Role in the Regulation of Blood Pressure. *J. Am. Heart Assoc.* 2017 Mar 6; 6(3): e005536.
- 28 McKinney CA, Fattah C, Loughrey CM, Milligan G, Nicklin SA. Angiotensin-(1-7) and angiotensin-(1-9): function in cardiac and vascular remodelling. *Clin. Sci. (Lond)*, 2014; 126(12):815-27.

- 29 Garg M, Angus PW, Burrell LM, Herath C, Gibson PR, Lubel JS. Review article: the pathophysiological roles of the renin-angiotensin system in the gastrointestinal tract. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 35(4):414-28.
- 30 Wu G, Morris SM Jr. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem. J.* 1998; 336 (Pt 1):1-17.
- 31 Benkerroum N. Biogenic Amines in Dairy Products: Origin, Incidence, and Control Means. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety.* 2016; 15(4):801-826.
- 32 Kun M, Pintér E. Effect of COVID-19 infection on diamine-oxidase enzyme concentrations. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2021; 59(9): eA87.
- 33 Muhammad Zia-Ul-Haq, May Nasser Bin-Jumah, Sarah I. Allothman, Hanan A. Henidi. *Alternative Medicine Interventions for COVID-19.* Springer Nature. 2021:98.
- 34 Filcek M, Vats M, Skrzyniarz-Plutecka A. Discovery of the Mechanism of COVID-19, SIRS and SEPSIS, Defense and Treatment. Mast cells and Histamine Storm an Overlooked Aspects in COVID-19 and in Ventilated Patients. Potential Role of Antihistamine. *MAR Pulmonology* 2021, 3.5.
- 35 Ren J, Zhang Y, Guo W, Feng K, Yuan Y, Huang T, Cai YD. Identification of Genes Associated with the Impairment of Olfactory and Gustatory Functions in COVID-19 via Machine-Learning Methods. *Life (Basel).* 2023; 13(3):798.
- 36 McGill JR, Lagassé HAD, Hernandez N, Hopkins L, Jankowski W, McCormick Q, Simhadri V, Golding B, Sauna ZE. A structural homology approach to identify potential cross-reactive antibody responses following SARS-CoV-2 infection. *Sci Rep.* 2022; 12(1):11388.
- 37 Hou W, Liu F, van der Poel WHM, Hulst MM. Rapid host response to an infection with Coronavirus. Study of transcriptional responses with Porcine Epidemic Diarrhea Virus. *bioRxiv.* 2020.
- 38 Yin LM, Wang Y, Wang Y, Xu YD, Liu YY, Jin WR, Zhang QH, Yang YQ. Effects of acupuncture on the gene expression profile of lung tissue from normal rats. *Mol Med Rep.* 2012; 6(2):345-360.
- 39 Ma SM, Yang JW, Tu JF, Yang NN, Du YZ, Wang XR, Wang L, Huang J, Liu CZ. Gene-Level Regulation of Acupuncture Therapy in Spontaneously Hypertensive Rats: A Whole Transcriptome Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019; 2019:9541079.