

Estudios genómicos y coronavirus: 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 2021-2023.

Álvaro Millán Macías.¹ Diplomado en Enfermería por la Universidad de Cádiz, licenciado en Veterinaria por la Universidad de Córdoba y diplomado en Acupuntura Veterinaria por IVAS.

¹Veterinario Natural, El Puerto de Santa María (Cádiz), España.
info@veterinarionatural.com

Resumen.

1. INTRODUCCIÓN.

En 2020 publiqué un artículo titulado: *'The intestinal perspective of COVID-19: NOS2 and AOC1 genes as epidemiological factors, and a homeopathic approach to their functional improvement'*, donde explico cómo la homeopatía y la acupuntura ayudan en el desarrollo de fisiopatologías para la infección por SARS-CoV-2, mediante el uso de modelos metabólicos a escala del genoma (GENREs). El planteamiento teórico que desarrollé se ha visto respaldado por investigaciones independientes publicadas en los años 2021 y 2023.

2. DESCRIPCIÓN.

La homeopatía y la acupuntura conectan con la genómica porque ambas medicinas naturales producen la expresión de múltiples genes en las células. En la búsqueda de un sistema para tratar a los animales con homeopatía de forma eficaz, conecté las patogenesias de los medicamentos con la medicina tradicional china (MTC) para vincular cada remedio con un meridiano de acupuntura, que conecta con órganos y tejidos del cuerpo. En la simplificación de un remedio por acupunto planteé la hipótesis del gen-clave para explicar cada patogenesia.

3. OBJETIVOS.

- Plantear un mecanismo de acción teórico para los medicamentos homeopáticos basado en la relación genómica entre homeopatía y acupuntura.
- Explicar las fisiopatologías de COVID-19 para los genes NOS2 y AOC1 en base a la relación del primero con *Silicea* y el segundo con *Arsenicum album*.

4. METODOLOGÍA.

Analizar patógenos desde la MTC, para identificar un gen-clave cuyos estudios genómicos tipo *knockout* de inhibición o subexpresión proteica correlacione homeopatía-acupuntura-genómica.

5. RESULTADOS.

El gen NOS2 se correlaciona con *Silicea* y el gen AOC1 con *Arsenicum album*. Ambos genes en deficiencia funcional pueden llevar al desarrollo de COVID-19.

6. CONCLUSIONES.

La tríada genómica-homeopatía-MTC permite proponer un mecanismo de acción específico para la homeopatía basado en la deficiencia funcional de genes. También ayuda a desarrollar fisiopatologías basadas en GENREs.

Palabras clave: genómica – coronavirus – homeopatía – acupuntura – AOC1 – NOS2.

1. Introducción.

Desde que empecé a ejercer la homeopatía en 2010 y la acupuntura en 2011, mi curiosidad e interés por conocer el mecanismo de acción específico de ambas terapias naturales ha ido creciendo con el paso de los años. Las dos tienen la característica común de estimular el organismo del paciente, activando los recursos naturales del cuerpo para restaurar la salud.^{1,2} Esta explicación genérica sirve para ejercer la medicina homeopática y la medicina tradicional china (MTC) en la consulta diaria, aplicando los conocimientos adquiridos mediante la formación académica y la lectura (> **Imágenes 1 a 4**).



Imagen 1. Absceso tratado con *Silicea terra*. Caso publicado en 2019,³ pero resuelto años atrás. La acupuntura se realizó sobre el punto 6 de Bazo (6B) para estimular el sistema inmune.



Imagen 2. Hemangioma tratado con *Mercurius solubilis*. Caso publicado en 2021.⁴



Imagen 3. Descemetocèle tratado con *Tuberculinum*. Caso en proceso de publicación en el presente 2024.



Imagen 4. Papilomas tratados con *Thuya occidentalis*. Caso para publicación futura.

Trabajar con homeopatía y acupuntura es muy satisfactorio, pero cuando los casos se complican y se evidencian limitaciones en los resultados, hay que mejorar la precisión diagnóstica y la eficacia terapéutica. Para ello es necesario saber qué estamos haciendo técnicamente cuando se trabaja con estas terapias naturales. Por este motivo, a partir de 2018 decidí investigar un posible mecanismo de acción por medio del estudio analítico de artículos científicos publicados en medios especializados.

Lo primero que descubrí al documentarme es que los medicamentos homeopáticos producen la expresión de genes a nivel celular,⁵ conociendo después que la acupuntura hace lo mismo.⁶ Así que pensé que se podría explicar la patogenesia de cada remedio planteando una fisiopatología específica, en la que los síntomas mentales y físicos se justificasen por el desequilibrio de distintos genes al expresar sus proteínas codificadas. Unos se subexpresarán y otros se sobreexpresarán, sirviendo la MTC para interpretar la clínica de cada medicamento y ayudar a encontrar un gen primario que pudiese situarse en la raíz del conjunto de manifestaciones mórbidas de su patogenesia. Resultó que elaborar fisiopatologías de esta naturaleza, basadas en la alteración de los genes para expresarse, constituyen en ciencia moderna **reconstrucciones metabólicas a escala del genoma (GENREs)**.⁷ Estos modelos pueden utilizarse para explicar el funcionamiento del organismo tanto en la salud como la enfermedad.

Reconstrucciones metabólicas 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.

Tras elaborar esquemas para varios medicamentos, consideré la opción de hacer un modelo para el COVID-19 cuando llegó la pandemia. El trabajo consistió en la elaboración de dos fisiopatologías distintas, una para el gen NOS2 y otra para el gen AOC1. El motivo es que durante las largas horas de documentación, encontré un artículo donde se explica que las aminas biógenas son factores de crecimiento para los virus y ambos genes están implicados en el metabolismo de dichas sustancias. La relación que encontré entre NOS2 y AOC1 con los dos genes que facilitan la infección por SARS-CoV-2, que son ACE2 y TMPRSS2, me permitió escribir y publicar en 2020 el artículo titulado: ***'The intestinal perspective of COVID-19: NOS2 and AOC1 genes as epidemiological factors, and a homeopathic approach to their functional improvement'***.⁸ En él explico cómo la homeopatía y la acupuntura ayudan en el desarrollo de

fisiopatologías para la infección por SARS-CoV-2, mediante el uso de modelos GENREs. El planteamiento teórico que desarrollé se ha visto respaldado por investigaciones independientes publicadas en los años 2021 y 2023.

2. Descripción.

La homeopatía y la acupuntura conectan con la genómica porque ambas medicinas naturales producen la expresión de múltiples genes en las células. Sin embargo, hay que tener presente que tanto la homeopatía como la acupuntura pueden hacer que se manifiesten una gran cantidad de genes en los distintos compartimentos celulares.^{9,10} Y, en el caso de los medicamentos homeopáticos, incluso se verá variar el número y tipo de genes expresados según la potencia utilizada y si se usa un solo remedio o varios mezclados.⁹ Por tanto, ¿cómo plantear un mecanismo de acción basado en la genómica que justifique la particularidad de la patogénesis de un medicamento? Se me ocurrió formular la **hipótesis del gen-clave**,⁸ es decir, que la compleja realidad de la expresión de múltiples genes en las células por un remedio homeopático se podría simplificar teóricamente en un único gen, cuyos efectos en inhibición o subexpresión generasen desequilibrios en otros genes y sus proteínas para justificar el conjunto de síntomas de su patogénesis.

El planteamiento de la hipótesis de trabajo requiere saber que a lo largo de los años he ido combinando la homeopatía y la acupuntura de forma sinérgica para beneficio del paciente. Este método lo aprendí del veterinario y maestro acupuntor Dr. Are Thoresen, quien trabaja con el concepto de la deficiencia energética para identificar funciones débiles del organismo que constituyen la raíz de la enfermedad. Estos procesos corporales en deficiencia dan lugar al desarrollo de todos los síntomas del cuadro clínico y su mejoría se consigue identificando el órgano o tejido afectado, para después tratarlo con una aguja de acupuntura en un punto específico y un medicamento homeopático cuya patogénesis indica que ayudará de forma similar a como actuará la aguja.¹¹ Lograr esto requiere saber que hay 12 meridianos de acupuntura principales, los cuales se relacionan con órganos, tejidos y/o sistemas corporales (**> Figura 1**). Cada uno de estos canales energéticos tiene 5 puntos-comando que representan las funciones vitales y sus desequilibrios relacionados (**> Tabla 1**).¹²

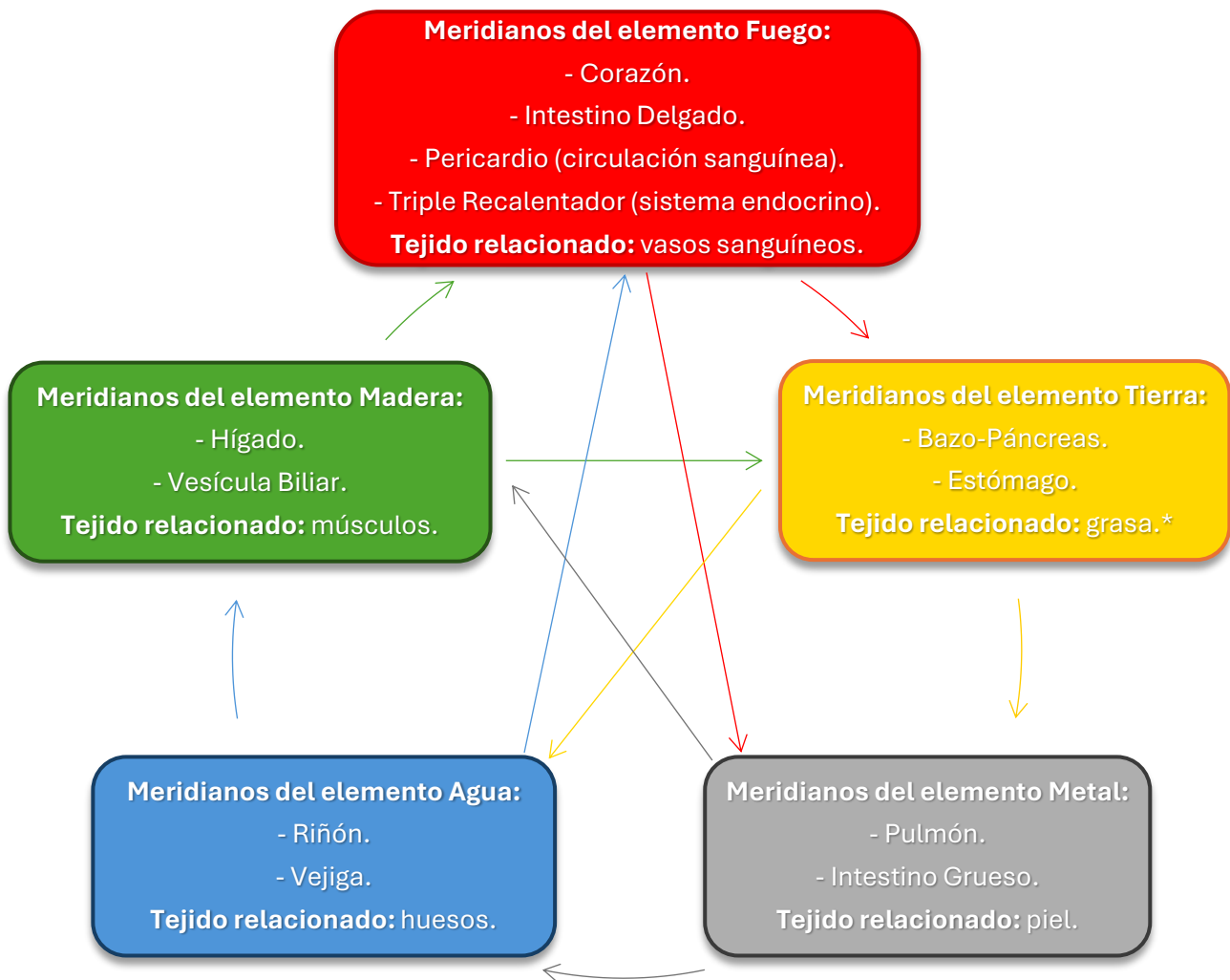


Figura 1. Meridianos de acupuntura principales y sus órganos y tejidos relacionados.

***Nota al tejido relacionado con los meridianos del elemento Tierra:**¹³ La MTC relaciona Bazo-Páncreas y Estómago con la carne. Este término entraña cierta ambigüedad porque se suele relacionar con los músculos, cuyo volumen está efectivamente influido por el estado de salud del elemento Tierra. Sin embargo, el desequilibrio funcional de cualquiera de los dos meridianos afecta al índice de masa corporal, que determina el estado graso del sujeto y en caso de deficiencia es bajo. Por eso aparece la grasa como tejido relacionado. El debilitamiento de las funciones de los canales de Bazo-Páncreas y Estómago produce el adelgazamiento del paciente con pérdida de volumen muscular y grasa corporal. No obstante, la salud de los músculos está bajo el control del elemento Madera a través de su movimiento con los tendones, por lo que considero más preciso indicar que el tejido graso es el que está más condicionado por el elemento Tierra.

Puntos-comando de cada meridiano principal.	Funciones vitales sobre las que pueden influir.	Desequilibrios generales relacionados.
Puntos Madera. (WOOD)	- Transmisión nerviosa. - Respuesta neuromuscular y neuroglandular (movimiento).	- Disfunciones de los sistemas nervioso, musculoesquelético y reproductor.
Puntos Fuego. (FIRE)	- Circulación sanguínea.	- Disfunciones del sistema cardiovascular.
	- Vascularización (irrigación).	- Destrucción tisular, supuración y limitación en la reparación de lesiones.
	- Angiogénesis.	- Problemas del crecimiento y desarrollo.
Puntos Tierra. (EARTH)	- Digestión.	- Disfunciones del sistema gastrointestinal y la nutrición celular.
	- Procesos de transformación (como las reacciones químicas metabólicas).	- Procesos degenerativos de los tejidos y las células.
Puntos Metal. (METAL)	- Respiración.	- Disfunciones del sistema respiratorio.
	- Procesos de intercambio gaseoso.	- Alteraciones de los procesos oxidativos y la respiración celular.
Puntos Agua. (WATER)	- Excreción.	- Disfunciones del sistema urinario, el recto (defecación) y el drenaje celular.
	- Control del agua, la sangre, la linfa y otros líquidos y fluidos corporales (sudor, saliva, lágrimas, mucosidad).	- Alternaciones de la gestión y distribución de los líquidos y fluidos corporales.

Tabla 1. Puntos-comando, sus funciones vitales y los desequilibrios generales relacionados.

Se trata de una generalización de las influencias de cada punto, pero es suficiente para comprender y facilitar su vinculación con la homeopatía. En total hay 60 puntos-comando y la interpretación que la MTC hace de las patogenesias homeopáticas permite vincular los medicamentos a cada uno de esos puntos.^{11,14} Como son muchos remedios, digamos que se puede relacionar un policresto-tipo, o bien un medicamento de uso frecuente en la clínica diaria, como representante principal de un punto-comando. Este sistema es muy útil en medicina veterinaria porque, además de aunar recursos terapéuticos para sanar al paciente, sirve para sumar los conocimientos de ambas medicinas de cara a interpretar los síntomas y lesiones que los animales padecen y no nos pueden explicar. Si bien es cierto que los propietarios y cuidadores pueden aportar información válida para una repertorización homeopática, el interrogatorio durante la anamnesis no es equiparable al que se realiza cuando se va a prescribir a un humano. Por tanto, la evidente limitación derivada de la falta de comunicación verbal entre el veterinario y su paciente animal requiere el desarrollo de técnicas innovadoras como esta. Así que gracias a la concepción de la salud y la enfermedad por parte de la MTC y la homeopatía, el profesional clínico veterinario puede identificar el problema que nos cuenta el cuerpo del animal a través del examen físico y conductual.

3. Objetivos.

- Plantear un mecanismo de acción teórico para los medicamentos homeopáticos basado en la relación genómica entre homeopatía y acupuntura (> ver **'Metodología'**).
- Explicar las fisiopatologías de COVID-19 para los genes NOS2 y AOC1 en base a la relación del primero con *Silicea* y el segundo con *Arsenicum album* (> ver **'Resultados'**).

4. Metodología.

Para identificar un gen-clave cuyo estado de inhibición o subexpresión conlleve la función deficiente de su proteína o enzima de forma cuantitativa o cualitativa, se deben tener en cuenta los siguientes **criterios de coherencia y conformidad** con la homeopatía y la MTC:

1. Según la experimentación homeopática, el medicamento debe tener la puntuación más alta en el órgano relacionado con el meridiano de acupuntura. Se tomará como referencia la **'Materia Médica de Vijnovsky'**, que puntúa con el signo más (+) la importancia de cada grupo de síntomas enumerados por órganos y sistemas, siendo el máximo 3 positivos (+++) y el mínimo cero (0). A veces, una función característica del órgano puede resaltarse en los síntomas mentales o generales y debe considerarse junto con la puntuación de los síntomas locales. Esta variación en la valoración del efecto de un medicamento sobre un órgano o tejido se debe a que no todas las patogenesias presentan la misma estructura u organización sintomática, ni el mismo número de síntomas. No todos los remedios están igual de experimentados.
2. El medicamento homeopático debe tener unas características generales que permitan relacionarlo con un punto-comando de uno de los 12 canales energéticos. Así, los síntomas descritos en su patogenesia tienen que reflejar los rasgos distintivos del meridiano de acupuntura principal y los aspectos descritos en la > **Tabla 1** sobre alguno de los 5 puntos elementales (Madera, Fuego, Tierra, Metal, Agua).
3. El tándem gen/proteína (o enzima) implicado en la deficiencia funcional debe ser predominante o específico, mediante expresión de ARN y proteínas, en el órgano, tejido o células relacionados con el meridiano principal de acupuntura. La literatura científica ha de respaldar esta relación y proporcionar evidencia que vincule sólidamente los síntomas del medicamento homeopático con la regulación negativa del gen afectado.

4. Las expresiones de ARN y proteínas no tienen que ser exclusivas del órgano, tejido o células donde se origina la deficiencia funcional. Esas manifestaciones secundarias o menores pueden ser relevantes en el desarrollo de síntomas de la patogenesia del medicamento. Otros genes directamente influenciados por el primero inhibido también pueden desempeñar papeles importantes en la fisiopatología basada en GENREs.
5. El gen, o una unidad codificante similar, y su proteína o enzima expresada con función semejante deben existir en los humanos, los animales y las plantas, justificando la utilidad del remedio homeopático en diferentes especies. Esto es lo que confiere a la homeopatía su carácter universal para tratar a los organismos biológica y evolutivamente superiores.

En el presente trabajo nos centraremos en el análisis de *Silicea terra* y *Arsenicum album*, para relacionarlos con un tándem gen/proteína que en deficiencia funcional justifique sus respectivas patogenesias. Ambos medicamentos servirán de ejemplos para discutir cada punto de los **criterios de selección del gen-clave**. Respecto a los **puntos 1 y 2**, los dos remedios homeopáticos citados presentan puntuaciones elevadas y características que los vinculan con el intestino delgado. Así, por ejemplo, entre sus síntomas generales hay referencias a la existencia de una constitución física débil como consecuencia de trastornos en la digestión. En el caso de *Arsenicum* por intoxicación alimentaria y en el de *Silicea* por un problema de absorción de nutrientes que en la patogenesia viene expresado de la siguiente manera: **‘constituciones que sufren una nutrición deficiente por una asimilación imperfecta’**. Además, la complexión delgada por pérdida de peso o incapacidad para ganarlo es típica en la descripción de los sujetos-tipo de ambos remedios, en los que también se da importancia a la diarrea.¹⁵ Estas características físicas son las mismas que la MTC vincula a la deficiencia funcional del meridiano de Intestino Delgado (ID). Pero este canal, como parte del elemento Fuego (> **Figura 1**), también tiene un efecto importante sobre la estabilidad de la mente. Además, la MTC le adjudica, a nivel particular, influencia en la claridad mental y el juicio, ayudando a discernir entre las distintas opciones cuando se toma una decisión.¹³ En las patogenesias de ambos medicamentos vemos descritas la ansiedad, el miedo, la indecisión, la confusión, la compulsión, la obsesión, el perfeccionismo y un amplio elenco de trastornos psicológicos que reflejan la carencia de fortaleza mental. Dicho de otra manera, los pacientes con deficiencia de ID son débiles de mente y cuerpo, tal como se puede ver en los cuadros clínicos de *Silicea terra* y *Arsenicum album*.¹⁵ Respecto a la asociación de cada uno de ellos con un punto-comando del meridiano, las infecciones supurativas de *Silicea* ayudan a posicionarlo en el punto Fuego de ID y las modalidades alimentarias de *Arsenicum*, que apuntan a procesos de transformación, permiten relacionarlo con su punto Tierra.

En cuanto al **punto 3**, la base de datos genómicos utilizada para identificar a la pareja potencial que relacionar con el remedio en cuestión es **‘The Human Protein Atlas’** (<https://www.proteinatlas.org/>). Su uso viene después de haber consultado publicaciones científicas en medios especializados. Los artículos deben presentar datos científicos sobre estudios de genes neutralizados con métodos estándar de supresión o inhibición de su expresión (tipo *knockout*), cuyos efectos en el organismo del animal de laboratorio utilizado sea similar a los síntomas destacados del medicamento homeopático estudiado. También se puede consultar sobre la disfunción de la proteína codificada cuando está en una cantidad insuficiente en el cuerpo de un sujeto humano o animal, o no tiene la calidad funcional adecuada. Tanto la carencia

proteica cuantitativa como cualitativa son formas de deficiencia, pues en el primer caso no hay suficiente sustancia activa para desempeñar su actividad fisiológica y en el segundo no tiene la facultad para llevar a cabo su función. El tándem gen/proteína que he vinculado a *Silicea terra* es NOS2/iNOS, relación que se expondrá detalladamente en la sección ‘Resultados’ junto con la asociación entre *Arsenicum album* y la pareja AOC1/DAO. Ambos genes y sus proteínas tienen una expresión destacada en el intestino delgado (> Figuras 2 a 5).¹⁶

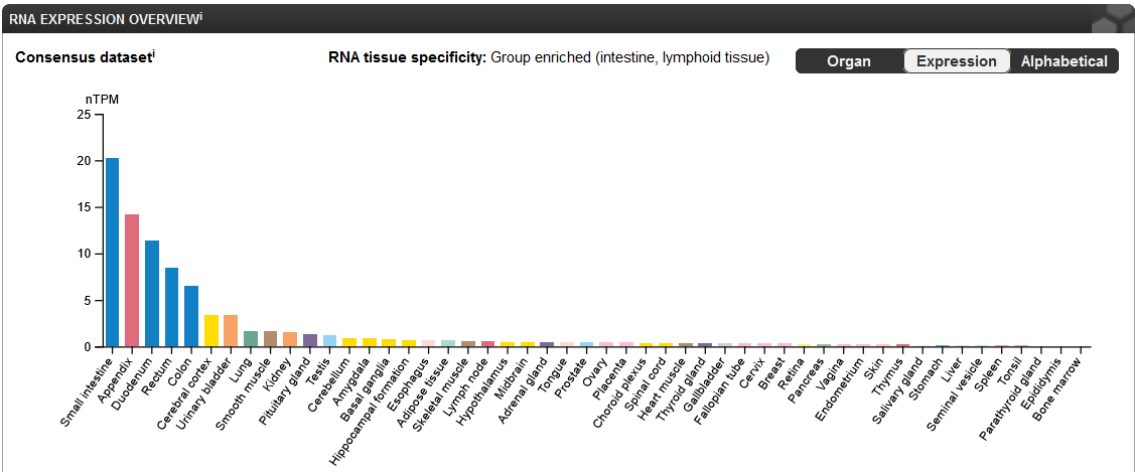


Figura 2. Expresión de ARN de NOS2 ordenada por órganos de mayor a menor (tomado del proyecto online ‘The Human Protein Atlas’ versión 23.0).¹⁶

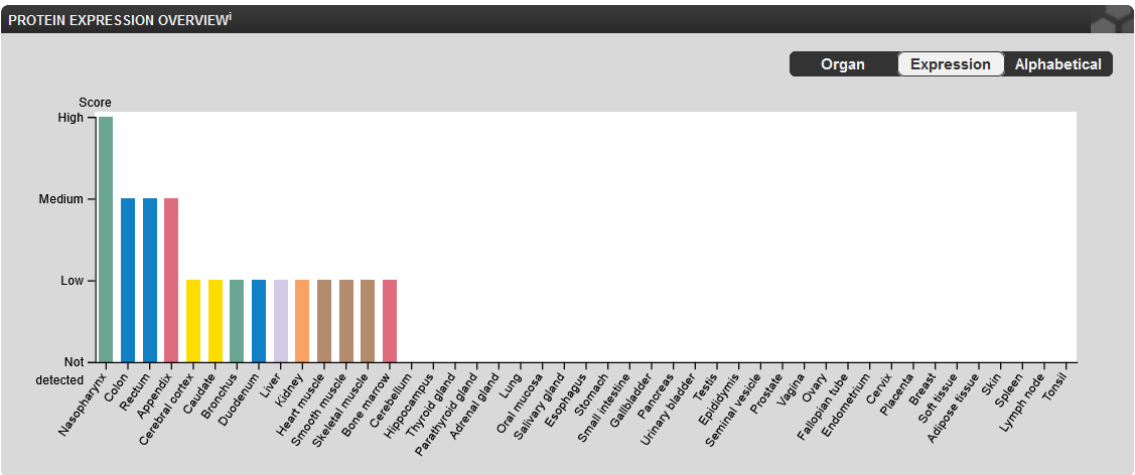


Figura 3. Expresión de proteína de NOS2 ordenada por órganos de mayor a menor (tomado del proyecto online ‘The Human Protein Atlas’ versión 23.0).¹⁶

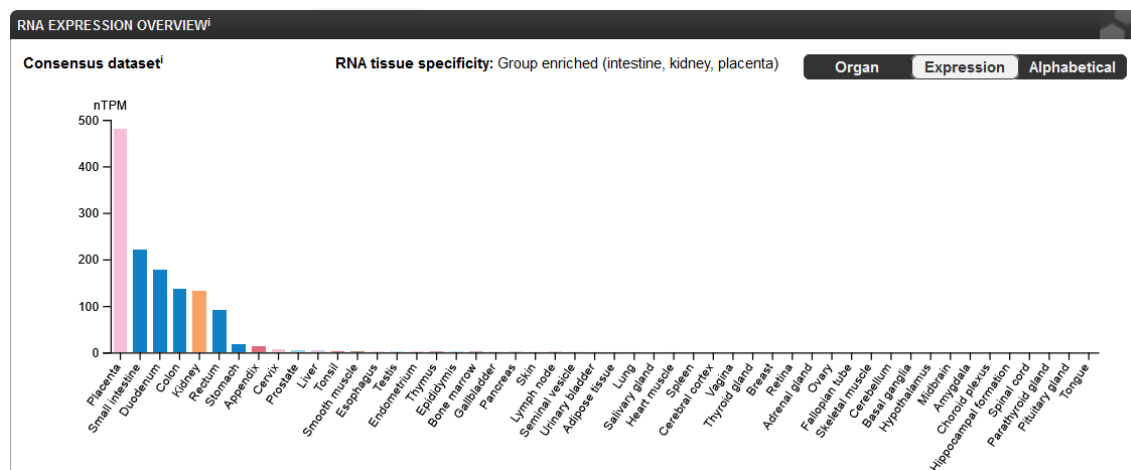


Figura 4. Expresión de ARN de AOC1 ordenada por órganos de mayor a menor (tomado del proyecto online 'The Human Protein Atlas' versión 23.0).¹⁶

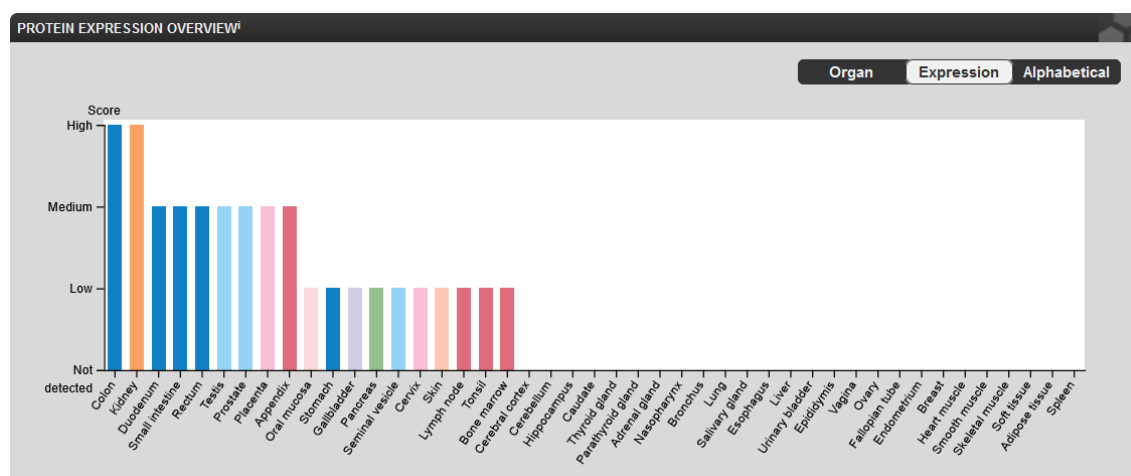


Figura 5. Expresión de proteína de AOC1 ordenada por órganos de mayor a menor (tomado del proyecto online 'The Human Protein Atlas' versión 23.0).¹⁶

Las figuras anteriores sirven para aclarar el **punto 4** de los criterios. Como se ve, el ARN y proteínas de NOS2 y AOC1 se expresan en partes del cuerpo distintas al intestino delgado. Esto no supone un problema para la relación de *Silicea* y *Arsenicum* con ellos a través del meridiano de ID, incluso cuando los datos muestran que el intestino no es el órgano de mayor expresión. Lo importante es que este se encuentre en las primeras posiciones, sobre todo su ARN porque la respuesta celular a los medicamentos homeopáticos se basa en la expresión de genes.^{5,9} La proteína producida podrá actuar en el mismo lugar donde se sintetiza o bien desplazarse a otro tejido, que es lo que las diferencias entre las figuras de ARN y proteína para un mismo gen pueden reflejar. Lo importante en general es que ambos parámetros destaquen en los gráficos para el órgano correspondiente al meridiano y que la literatura científica sobre la deficiencia del gen y su proteína respalde los síntomas de la patogenesia. Por otro lado, las localizaciones secundarias del gen son importantes para explicar síntomas del medicamento analizado. En NOS2, se ve que el pulmón, los bronquios y la nasofaringe son lugares relevantes.¹⁶ El motivo es que el óxido nítrico inducible (iNO) es la isoforma de óxido nítrico (NO) mayoritaria en las vías

aéreas frente a las constitucionales (NOS1 neuronal, NOS3 endotelial).^{17,18} En *Silicea terra*, los síntomas respiratorios destacan entre los síntomas generales y particulares.¹⁵ En el caso de AOC1, su presencia en la placenta¹⁶ se debe a que la enzima DAO permite que los trofoblastos placentarios se conecten con las arterias, venas y vasos linfáticos maternos. Esto es esencial para la placentación, es decir, la vascularización y nutrición del nuevo ser.¹⁹ El desarrollo de las vellosidades placentarias para establecer la conexión vascular entre la placenta (trofoblastos extravelosos) y la mucosa uterina (vasos de la decidua) en el primer trimestre del embarazo es similar a la función de la proteína para mantener la integridad estructural de las microvellosidades intestinales, haciendo posible la digestión.²⁰ Tanto los síntomas del aparato reproductor femenino como los correspondientes al intestino de *Arsenicum album* tienen puntuaciones elevadas por su importancia en la '*Materia Médica de Vijnovsky*'.¹⁵ Por otro lado, hay genes que se desequilibrarán también como consecuencia de la subexpresión del considerado clave o primario y jugarán un papel importante en la explicación de síntomas fundamentales de la patogenesia estudiada. Esto es así porque la fisiología y su homeostasis se basan en rutas metabólicas en equilibrio relacionadas entre sí.²¹ *Silicea* y NOS2 vuelven a servir de ejemplo. El remedio homeopático se caracteriza por la supuración y la enzima iNOS codificada por el gen tiene la función de catalizar la reacción química de transformación del aminoácido arginina en NO. Si esto no ocurre, la ruta metabólica que se potencia es la vía de la arginasa, donde la arginina se transforma en ornitina para continuar su catabolismo y sintetizar otras sustancias nitrogenadas, como la urea y las aminos biógenas.²² En el sistema inmune, los granulocitos, principalmente neutrófilos, 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.²³ Los neutrófilos también pueden producir pirógenos endógenos (IL-1, IL-6),²⁴ estimulando el hígado para la liberación de proteínas de fase aguda y contribuyendo al desarrollo de inflamación sistémica, fiebre y sepsis.²⁵ Estos aspectos son importantes para el desarrollo de la infección por el virus SARS-CoV-2 y se verá en la fisiopatología de COVID-19 para NOS2/iNOS de la sección '*Resultados*'.

Por último, el **punto 5** de los criterios de selección es coherente con el efecto de la homeopatía en organismos superiores. Los medicamentos demuestran ser eficaces en humanos, animales y plantas, tal como se refleja en artículos y libros publicados.²⁶⁻²⁸ Esto motiva a pensar que el mecanismo de acción en los distintos seres vivos será similar, por lo que el gen-clave debe ser análogo en todos ellos. Mamíferos y plantas tienen NO y DAO, con funciones biológicas similares en sus respectivos cuerpos.²⁹⁻³² Las patogenesias son fruto de la experimentación en el hombre sano, pero los repertorios clínicos veterinarios y botánicos son el resultado de probar la utilidad de los remedios homeopáticos en las patologías de los animales y las plantas.^{33,34}

5. Resultados.

En base a la metodología anterior, en 2019 redacté un borrador para medicamentos relacionados con el meridiano de ID del que saldría mi artículo sobre coronavirus publicado en 2020 por '*Homeopathic Links*' (editorial Thieme).⁸ Entre los remedios homeopáticos, los mejores desarrollados para explicar la correlación de sus patogenesias con genes eran *Silicea*

terra y *Arsenicum album*. Gracias a ese trabajo pude elaborar el enfoque homeopático para el tratamiento del COVID-19.

Ambos remedios son de amplio espectro y utilizados en enfermedades infecciosas e inmunomediadas.¹⁵ Se han publicado estudios que sugieren el uso de la homeopatía para tratar el COVID-19.³⁵ 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.³⁶ En otro estudio, el segundo también es uno de los más prescritos.³⁷

La > **Figura 6** y el conjunto de datos de la > **Tabla 2** intentan 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 figura y la tabla están descritas en sus respectivos pies.

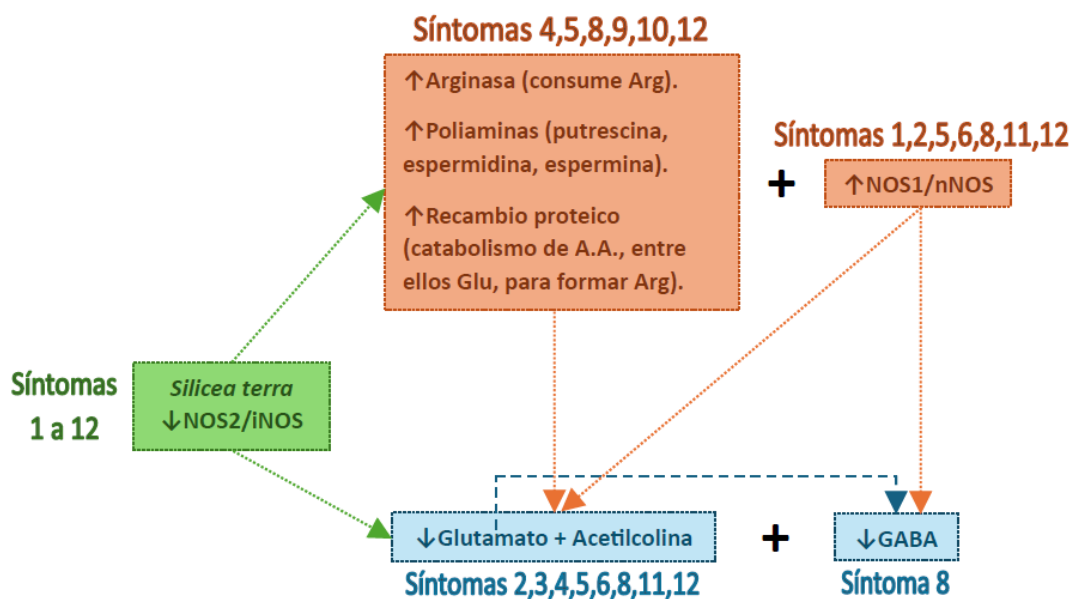


Figura 6. Esquema general de la fisiopatología de *Silicea terra* basada en la deficiencia funcional de NOS2/iNOS. Los síntomas más relevantes, descritos en la > **Tabla 2**, se han numerado del 1 al 12 para relacionarlos con los desequilibrios metabólicos que se suceden a partir de la inhibición o subexpresión del gen NOS2 y su proteína iNOS. Los números que se repiten en la regulación negativa (↓) o positiva (↑) de los distintos productos biológicos indican que los síntomas se desarrollan cuando confluyen esas circunstancias. Abreviaturas (siglas en inglés): NOS2, isoforma 2 de óxido nítrico sintasa; iNOS, óxido nítrico sintasa inducible; Arg, arginina; A.A., aminoácidos; Glu, glutamato; NOS1, isoforma 1 de óxido nítrico sintasa; nNOS, óxido nítrico sintasa neuronal; GABA, ácido gamma-aminobutírico.

Características sintomáticas de <i>Silicea terra</i> (tomadas de la ' <i>Materia Médica de Vijnovsky</i> '). ¹⁵	Interpretación basada en estudios que respaldan la deficiencia subyacente de NOS2/iNOS para explicar los síntomas (referencias bibliográficas en el artículo original). ⁸
<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 <i>knockout</i> 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 <i>knockout</i> 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 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 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 (H₂S) con su característico mal olor a huevos podridos, aumentan con la grasa de la leche animal.
--	---

Tabla 2. 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.

La > **Figura 7** y el conjunto de datos de la > **Tabla 3** intentan 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 figura y la tabla tienen características de presentación similares a las anteriores.

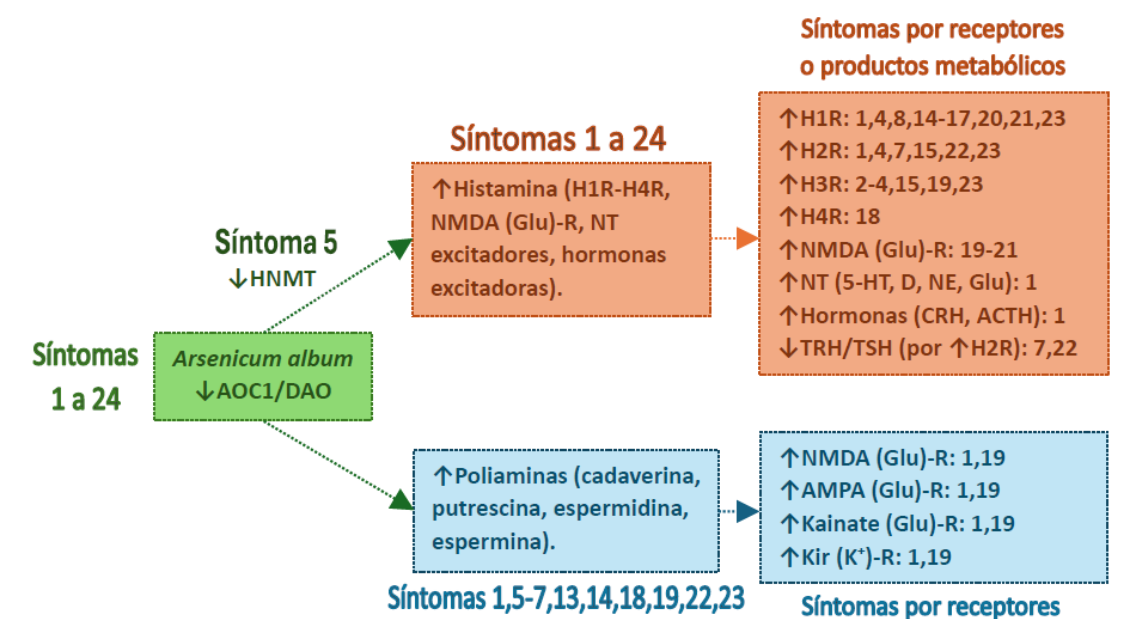


Figura 7. Esquema general de la fisiopatología de *Arsenicum album* basada en la deficiencia funcional de AOC1/DAO. Los síntomas más relevantes, descritos en la > Tabla 3, se han numerado del 1 al 24 para relacionarlos con los desequilibrios metabólicos que se suceden a partir de la inhibición o subexpresión del gen AOC1 y su proteína DAO. Los números que se repiten en la regulación negativa (↓) o positiva (↑) de los distintos productos biológicos indican que los síntomas se desarrollan cuando confluyen esas circunstancias. Abreviaturas (siglas en inglés): AOC1, aminooxidasa contenedora de cobre 1; DAO, diaminoxidasa; HNMT, histamina N-metil transferasa; H1R, H2R, H3R, H4R, receptores de histamina 1, 2, 3 y 4; NMDA (Glu)-R, receptor de glutamato NMDA; NT, neurotransmisores; 5-HT, 5-hidroxitriptamina o serotonina; D, dopamina; NE, norepinefrina; Glu, glutamato; CRH, hormona liberadora de corticotropina; ACTH, hormona adrecorticotrópica; TRH, hormona liberadora de tirotropina; TSH, hormona estimulante del tiroides; AMPA (Glu)-R, receptor de glutamato AMPA; Kainate (Glu)-R, receptor de glutamato kainato; Kir (K⁺)-R, receptor de potasio Kir.

Características sintomáticas de <i>Arsenicum album</i> (tomadas de la ‘Materia Médica de Vijnovsky’). ¹⁵	Interpretación basada en estudios que respaldan la deficiencia subyacente de AOC1/DAO para explicar los síntomas (referencias bibliográficas en el artículo original). ⁸
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 DAO, 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 17 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 última 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 DAO 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 DAO 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 DAO 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.
<u>Principales modalidades sintomáticas:</u> (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 MTC, 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 3. 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, eje 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.

Todo lo expuesto hasta aquí es un sistema de interpretación de la relación entre la homeopatía y la MTC, correlacionando datos científicos para elaborar un método de trabajo clínico que mejore la precisión diagnóstica y la eficacia terapéutica en la consulta veterinaria, combinando medicamentos homeopáticos con puntos de acupuntura. Su desarrollo me ha ayudado en el abordaje de casos clínicos en perros, gatos y caballos, pero no sabía que me permitiría a plantear modelos fisiopatológicos a escala genómica para el COVID-19.

La idea surgió de la relación de las proteínas codificadas por los genes NOS2 y AOC1 con el metabolismo de las aminas biógenas, que resultan ser factores de crecimiento para la replicación de los virus.³⁸ Se ha comentado anteriormente que si la enzima iNOS, codificada por NOS2, se inhibe y no se forma NO, la arginina seguirá la ruta catabólica de la ornitina que conduce a la formación de las aminas biógenas putrescina, espermidina y espermina. La vía de la agmatina, que es la tercera opción en discordia, tiene un carácter menor (**> Figura 8**).²²

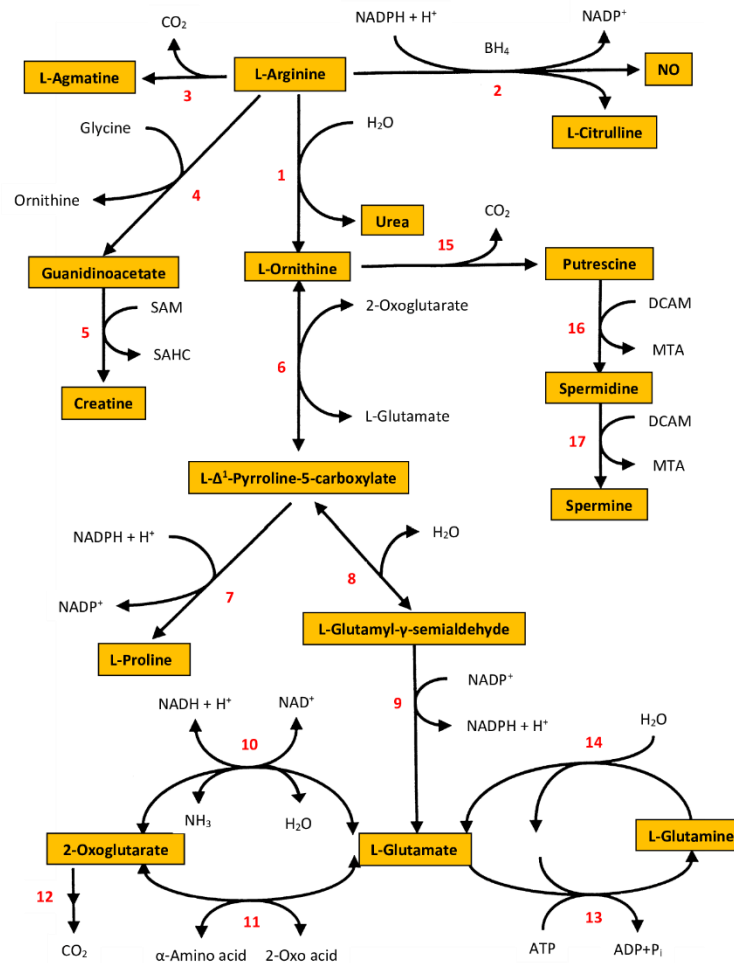


Figura 8. Vías del catabolismo de la arginina (tomado de Wu & Morris, 1998).²² La arginina es el aminoácido a partir del cual se genera óxido nítrico u ornitina principalmente, que lleva a la síntesis de aminas biógenas, según actúe iNOS o la enzima arginasa respectivamente. Las enzimas que catalizan 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; SAHC, S-adenosilhomocisteína; BH4, (6R)-5,6,7,8-tetrahidro-L-biopterina.

Por su parte, el bloqueo o subexpresión del gen AOC1, o bien la inhibición de su enzima DAO, conduce a un aumento de la concentración de aminas biógenas en el organismo, principalmente histamina y poliaminas (> Figura 9).³⁹

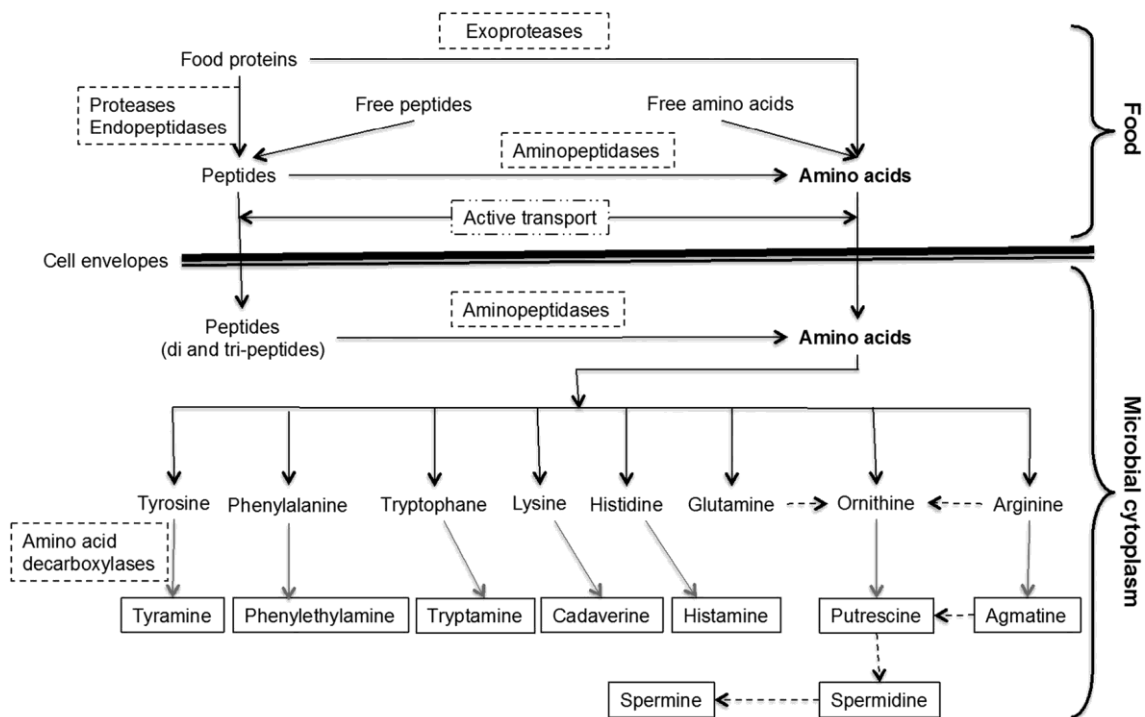


Figura 9. Aminas biógenas sintetizadas por los microorganismos intestinales (flora bacteriana), a partir de los aminoácidos derivados de la digestión de las proteínas de los alimentos (tomado con autorización de Benkerroum, 2016).³⁹ Las flechas de línea continua representan reacciones de descarboxilación 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. 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.

Dado que todo individuo (y paciente) es la suma de su genotipo y el ambiente,^{40,41} factores genéticos y ambientales propician la regulación negativa de ARN y proteínas para los tandems de genes y enzimas NOS2/iNOS y AOC1/DAO, dando lugar a sus deficiencias funcionales. Los principales elementos de tipo genético son los polimorfismos génicos y los factores epigenéticos.^{42,43} 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.⁴⁴ Los agentes epigenéticos son factores ambientales, como sustancias que se unen al ADN o variables climáticas, que también modulan los genes mediante su subexpresión o sobreexpresión.⁴⁵ Aquí nos centraremos solo en la regulación negativa, por ser la base de los modelos fisiopatológicos propuestos.

Los polimorfismos con hipofunción de iNOS alteran el papel protector del óxido nítrico inducible frente a enfermedades infecciosas, como la tuberculosis, la hepatitis C y la malaria.⁴⁶ Respecto a la epigenética para NOS2, la subexpresión ocurre por hipermetilación⁴⁷ (adición de grupos metilo), ubiquitinación⁴⁸ (adición de la proteína ubiquitina), SUMOilación⁴⁹ (adición de la proteína SUMO) y, en relación con la competencia de los macrófagos frente a las infecciones, la acetilación^{50,51} (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.⁵² 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 relevantes para el coronavirus como congestión nasal, rinorrea, estornudos, tos, broncoconstricción y disnea.⁵³

Hay muchos factores ambientales de diversa naturaleza que pueden inhibir iNOS y DAO (> Tablas 4 y 5). 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 el virus SARS-CoV-2, debido a la doble subexpresión proteica. En una sociedad global de consumo, el problema es el abuso, es decir, la cantidad, suma y combinación de ellos.

Factores ambientales para el gen NOS2 y la enzima iNOS.	Estudios (referencias bibliográficas en el artículo original). ⁸
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-κB 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-κB, 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 aminos biógenos (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 4. 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-κB, 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). ⁸
Alcohol etanol (dosis dependiente).	- El vino y otras bebidas alcohólicas inhiben la DAO 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, framiketina, 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 5. 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.^{53,54}

Una vez visto cómo los genes y sus productos proteicos NOS2/iNOS y AOC1/DAO pueden subexpresarse para que aumente la biodisponibilidad de las aminas biógenas en favor de los virus para su replicación,³⁸ hay que ver la manera en que la deficiencia funcional conduce a la sobreexpresión de los dos genes/proteínas que permiten la entrada de SARS-CoV-2 en las células del hospedador. Estos son ACE2, que hace de receptor vírico para la proteína de pico (S), y TMPRSS2, que actúa como cebador o iniciador del proceso de invasión celular mediante la activación de dicha proteína.⁵⁵ Un quinto gen participa en el proceso por su estrecha relación funcional con ACE2 y es ACE. Ambos se contraponen a través de sus respectivas enzimas convertidoras de angiotensina para regular el tono vasomotor. ACE convierte angiotensina I en angiotensina II, causando vasconstricción.⁵⁶ ACE2 transforma angiotensina I en angiotensina (1-9), con efecto cardioprotector, y angiotensina II en angiotensina (1-7), que produce vasodilatación y, lo que es más importante, se opone al efecto proinflamatorio mediado por ACE.⁵⁷ Cuando esta última enzima cataliza la formación de angiotensina II, se pone en marcha la cascada de reacciones químicas que desarrollan la respuesta de inflamación mediante la activación de la NADPH oxidasa (NOX) y el factor nuclear (NF)-κB, y la inducción del óxido nítrico de NOS2.⁵⁸ La regulación positiva de ACE2 se contrapone al proceso inflamatorio porque la formación de angiotensina (1-7) a partir de angiotensina II reduce la actividad de NOX, previene la activación de NF-κB y, por lo tanto, inhibe la inducción de iNOS.⁵⁸ Aunque NOS2 modula las reacciones inflamatorias y la respuesta inmune,⁵⁹ su frecuente participación en la fisiopatología de la inflamación⁶⁰ convierte al iNO en un objetivo para la inhibición farmacológica.^{58,61} Además, la actividad protectora vascular y vasodilatadora de ACE2^{62,63} invita a su estimulación medicinal, que puede resultar en la combinación de una regulación negativa de NOS2 con una regulación positiva de ACE2.⁵⁸ Por su parte, la enzima DAO, codificada por el gen AOC1, tiene la función de desaminar aminas biógenas procedentes de los alimentos.⁶⁴ 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).⁶⁵ 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).⁶⁶ Las poliaminas son necesarias para la replicación viral,³⁸ 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.⁶⁷

Como iNOS y DAO participan en el metabolismo de las poliaminas^{68,69} y los cinco genes citados NOS2, AOC1, ACE, ACE2 y TMPRSS2 tienen una expresión sobresaliente en el intestino delgado (> Figuras 2 a 5 y 10 a 15),¹⁶ se pueden proponer modelos fisiopatológicos a escala del genoma tipo GENRES para justificar el desarrollo del COVID-19 desde el tracto intestinal. Esta zona de entrada al organismo sería el punto de replicación principal por su riqueza en los genes implicados en el desequilibrio,¹⁶ la participación de sus enzimas en la invasión celular por el virus SARS-CoV-2 (↑ACE2, ↑TMPRSS2)⁵⁵ y la facilitación de factores de crecimiento para la replicación y diseminación de viriones por el organismo (↓NOS2, ↓AOC1).³⁸

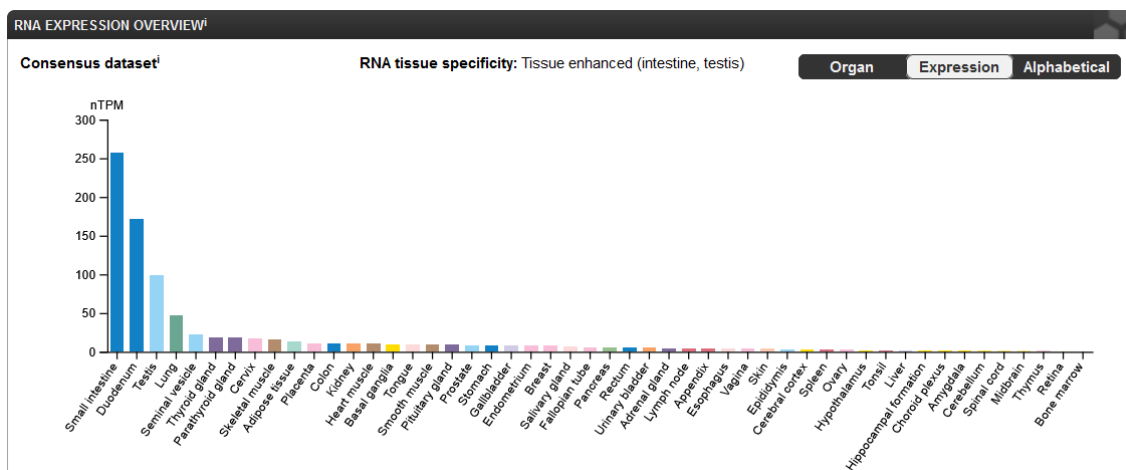


Figura 10. Expresión de ARN de ACE ordenada por órganos de mayor a menor (tomado del proyecto online 'The Human Protein Atlas' versión 23.0).¹⁶

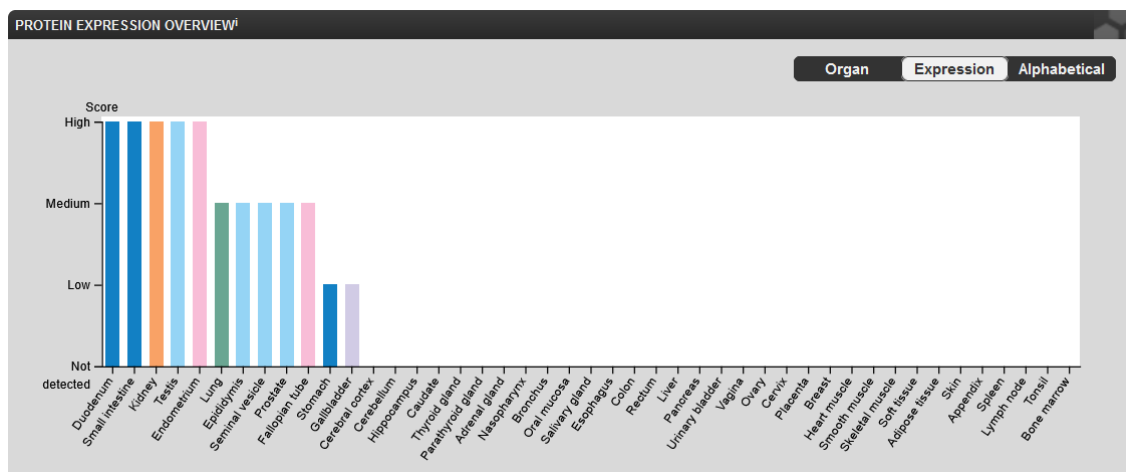


Figura 11. Expresión de proteína de ACE ordenada por órganos de mayor a menor (tomado del proyecto online 'The Human Protein Atlas' versión 23.0).¹⁶

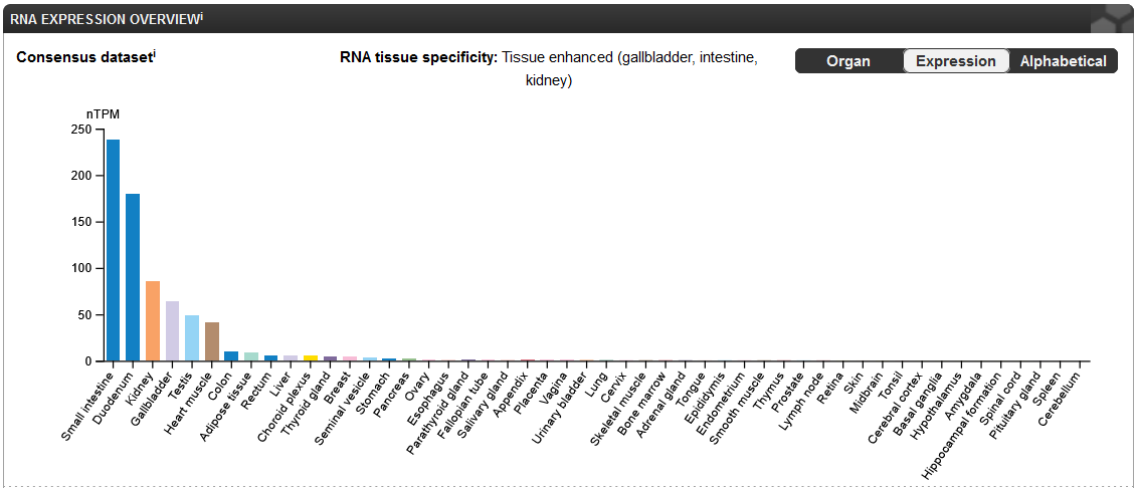


Figura 12. Expresión de ARN de ACE2 ordenada por órganos de mayor a menor (tomado del proyecto online ‘The Human Protein Atlas’ versión 23.0).¹⁶

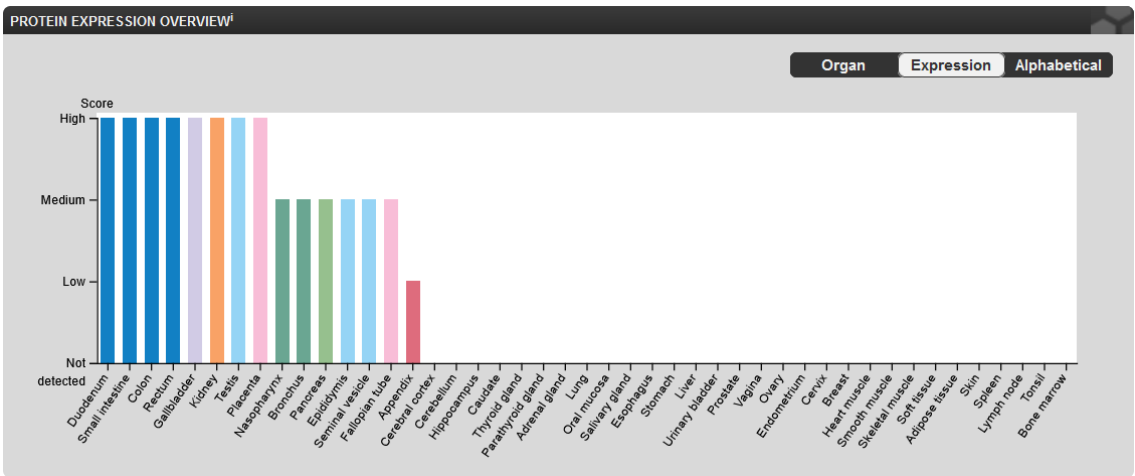


Figura 13. Expresión de proteína de ACE2 ordenada por órganos de mayor a menor (tomado del proyecto online ‘The Human Protein Atlas’ versión 23.0).¹⁶

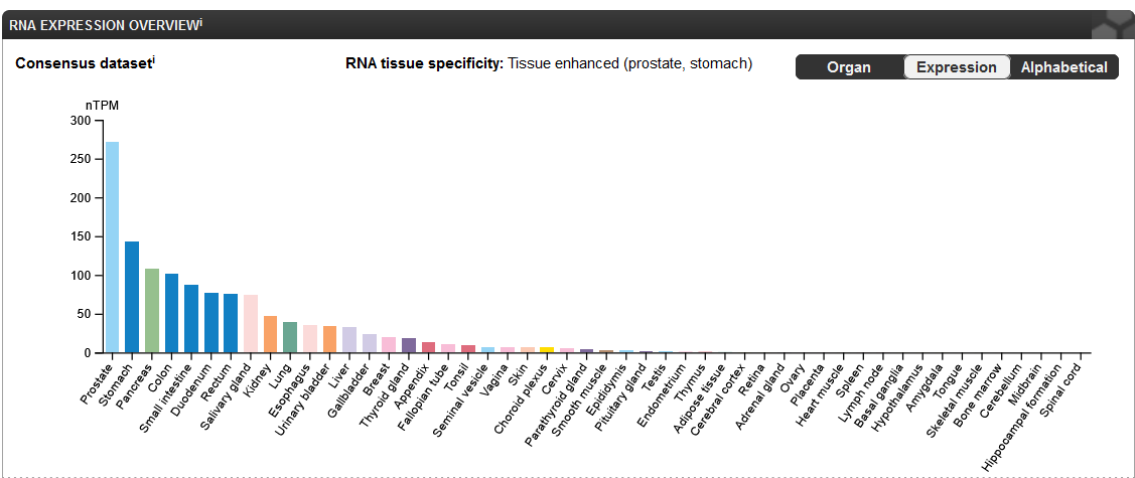
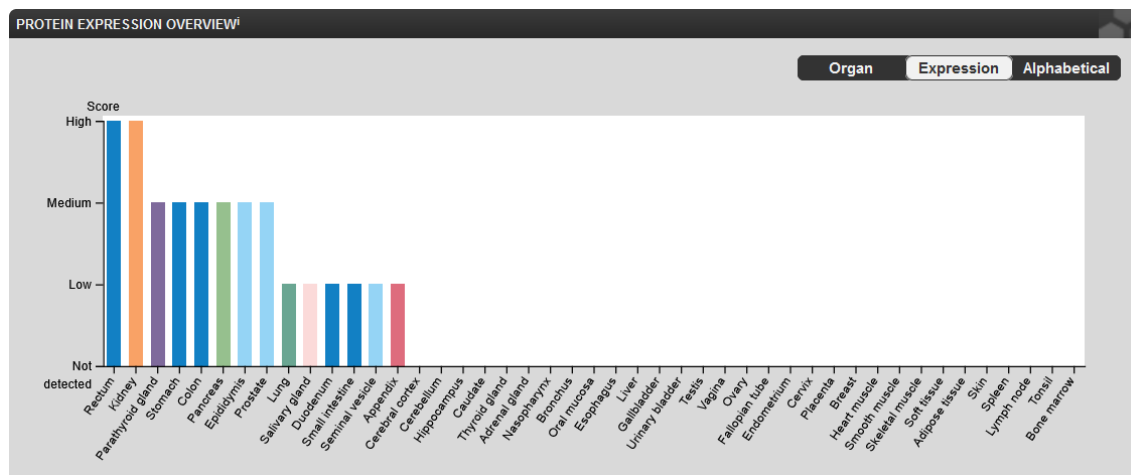


Figura 14. Expresión de ARN de TMPRSS2 ordenada por órganos de mayor a menor (tomado del proyecto online ‘The Human Protein Atlas’ versión 23.0).¹⁶



Genómica y coronavirus. Congreso LMHI 2024, Sevilla.

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. El papel protector del gen NOS2 contra el virus SARS-CoV-2 se ha sugerido en un estudio reciente.⁸⁰

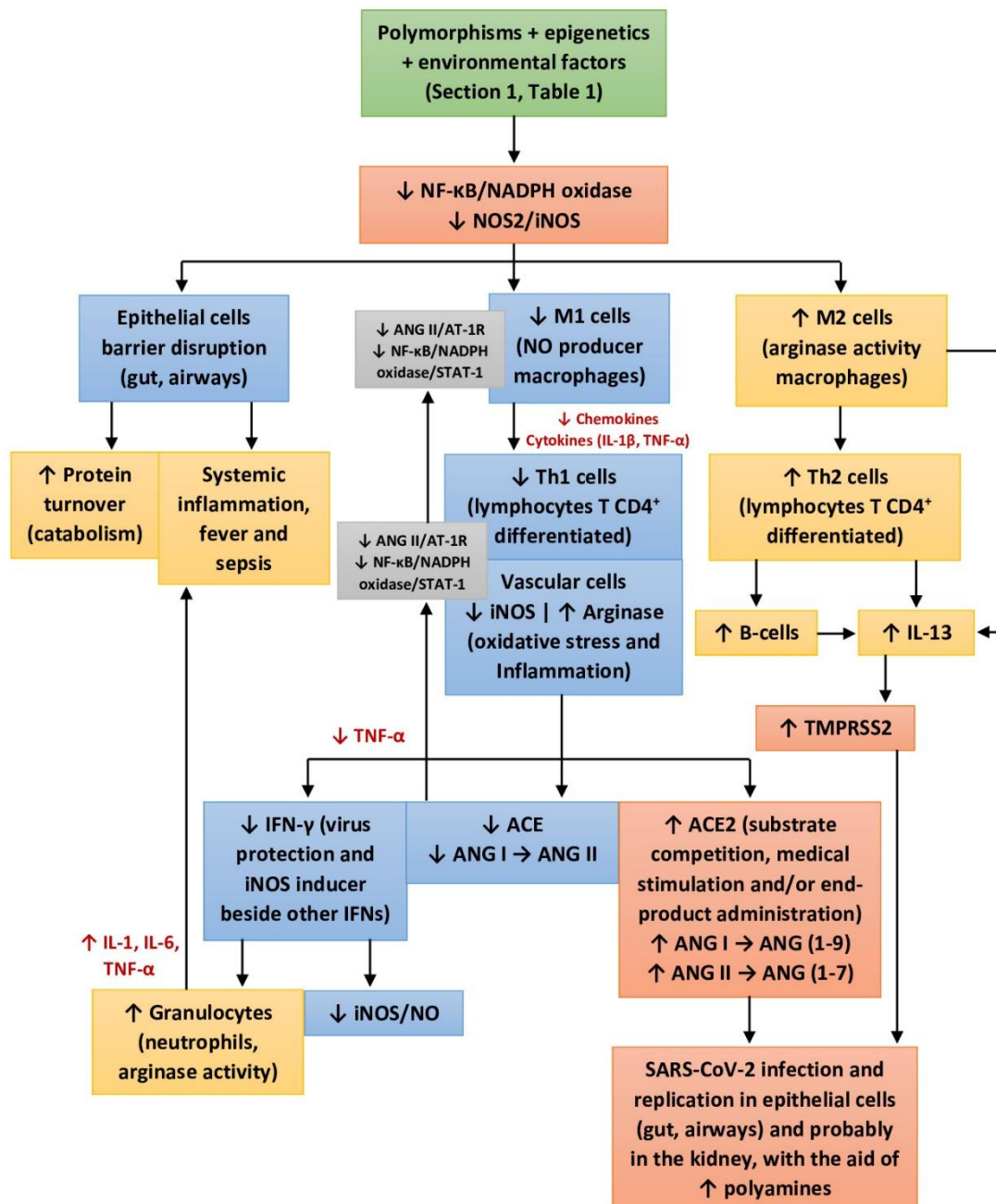


Figura 16. Aumento de la expresión de ACE2 y TMPRSS2 para la infección celular por SARS-CoV-2, comenzando con la inhibición de NOS2/iNOS después de la exposición a ciertos factores ambientales y con la ayuda de polimorfismos genéticos y de la epigenética. Recuadro verde = único en este color para simbolizar las causas de la deficiencia funcional (Nota: Se indica la > Tabla 1 del artículo original, que en este manuscrito es la > Tabla 4). 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.^{23-25,58,70-80}

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-1β, interleucina 1β; 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.

El modelo fisiopatológico para AOC1/DAO está esquematizado en la > **Figura 17**. La reducción de la actividad de la enzima DAO en el intestino permite que la histamina aumente su concentración con efectos vasoactivos, que conducen a un aumento de la permeabilidad vascular, hipotensión y el desarrollo de inflamación.^{69,81} 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.⁸²⁻⁸⁴ 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.⁸⁵ La respuesta en cadena de estas células mostrada en la figura 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.^{24,86} El hígado también contribuye al proceso produciendo proteínas de fase aguda a través del mismo receptor H1R.⁸⁷

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.^{25,75} Este, junto con el IFN-α y el interferón-β (IFN-β) sintetizados por células infectadas,²⁵ induce la sobreproducción de óxido nítrico para promover inflamación sistémica, fiebre y sepsis.^{88,89} 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 asmáticos⁹⁰ está en consonancia con la deficiencia de DAO. Esta condición patológica conduce al desarrollo de síntomas similares a los del COVID-19^{53,54} (incluida la proliferación y necrosis celular mediada por aminas biógenas⁹¹⁻⁹³). 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^{78,94} y ya hemos visto que esta citoquina es un potenciador de TMPRSS2.⁷⁷ 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.⁹⁵ Además, estas dos células inmunes están implicadas en la fisiopatología de procesos respiratorios como el asma,^{85,94} en el que las situaciones de

incapacidad de la DAO son favorecidas por la incompetencia funcional de la enzima HNMT^{96,97} (la principal histaminasa del sistema respiratorio⁹⁸).

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.^{99,100} Esta enzima tiene la capacidad de convertir la angiotensina I en angiotensina II sin necesidad de ACE.⁹⁹ 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 mastocitos¹⁰¹ y se estimulan los procesos en cadena que aumentan la actividad de TMPRSS2 y ACE2. La **> Figura 17** 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 aéreas 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.^{102,103}

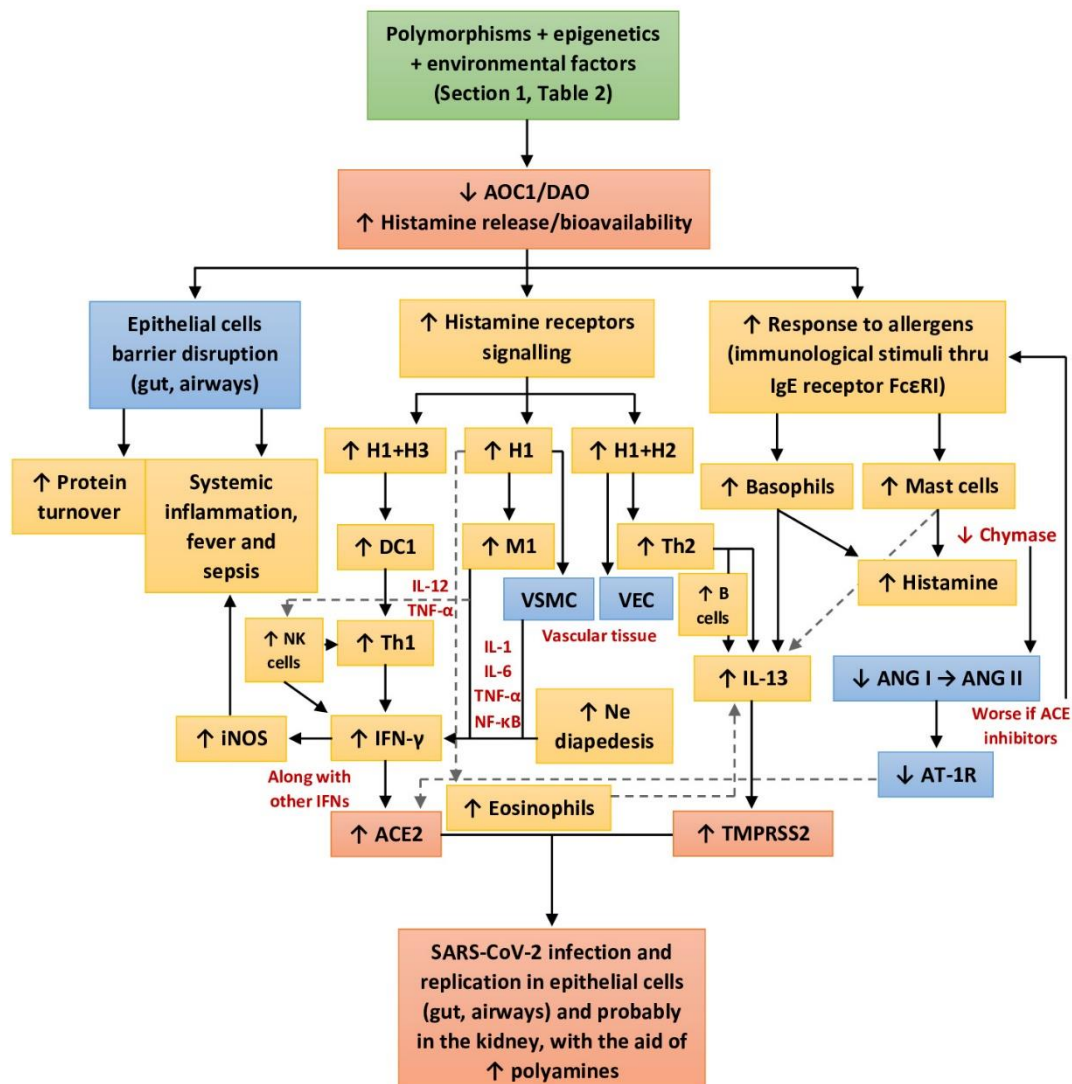


Figura 17. Aumento de la expresión de ACE2 y TMPRSS2 para la infección celular por SARS-CoV-2, comenzando con la inhibición de AOC1/DAO después de la exposición a ciertos factores ambientales y con la ayuda de polimorfismos genéticos y de la epigenética. Recuadro verde = único en este color para simbolizar las causas de la deficiencia funcional (Nota: Se indica la > Tabla 2 del artículo original, que en este manuscrito es la > Tabla 5). 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.^{24,25,53,54,69,75,77,78,81-103} Los macrófagos M1 y los neutrófilos producen IL-1, IL-6 y TNF-α.^{24,25,75} Los macrófagos M1 también sintetizan IL-12, que junto con el TNF-α activa las células NK.⁸⁵ El NF-κB de células vasculares e inmunitarias participa en la inducción de IFN-γ.⁷¹⁻⁷⁴ Abreviaturas (siglas en inglés): NF-κB, factor de transcripción nuclear kappa B; AOC1/DAO, aminooxidasa 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.

Todos los datos, tablas y figuras expuestos en esta sección **‘Resultados’** es un resumen del artículo que publiqué en 2020, reorganizando la información y añadiendo algunos detalles para la conveniencia de las explicaciones en este documento. El objetivo es comprender que mi trabajo consistió en presentar una perspectiva del COVID-19 basada en un modelo GENRes que tuviera de punto de partida el intestino delgado, proponiendo los genes NOS2 y AOC1 como factores epidemiológicos para el desarrollo de la infección y los medicamentos homeopáticos *Silicea terra* y *Arsenicum album* como candidatos para su tratamiento. La publicación fue una oportunidad para presentar un mecanismo de acción específico para la homeopatía, basado en la deficiencia funcional de un gen-clave para cada remedio analizado desde la MTC y con su patogenesia sustentada en estudios científicos sobre inhibición de los genes citados y sus proteínas. La realidad es que no tuvo el impacto esperado, pero unos años después la parte correspondiente a la genómica ha recibido el apoyo de investigaciones independientes.

En la bibliografía del presente manuscrito, el lector puede encontrar las referencias a la importancia epidemiológica de los genes NOS2 y AOC1.¹⁰⁴⁻¹⁰⁹ Hay que decir que como NOS2 suele estar implicado en diversas enfermedades con efectos nocivos para la salud,⁶⁰ es difícil localizar estudios de coronavirus que destaquen su importancia en la defensa del organismo contra la infección.⁸⁰ Sin embargo, sí se ve que en los artículos referidos hay un respaldo generalizado a la relevancia de AOC1 en la protección frente al virus SARS-CoV-2.

Dos publicaciones destacan en el respaldo de mi investigación. La primera es **‘Effect of COVID-19 infection on diamine-oxidase enzyme concentrations’**¹⁰⁴ (Efecto de la infección por COVID-19 en las concentraciones de la enzima diaminoxidasa). Se presentó 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 del laboratorio internacional SYNLAB expuso sus resultados sobre el diagnóstico de deficiencia de 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 del trabajo:

“La histamina es un importante mediador liberado por el sistema inmune como resultado de la invasión del virus SARS-CoV-2, que puede conducir a una tormenta de citoquinas y, en consecuencia, a un fallo multiorgánico. En pacientes que sufren déficit de DAO (diaminoxidasa) hay altos niveles de histamina circulante. La mayor

liberación de histamina asociada a 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 enzima DAO (valor medio: $11,38 \pm 7,65$) de las cuales 1.029 fueron solicitadas por médicos y 324 por pacientes privados. En cambio, en el primer trimestre de 2021, de un total de 2.333 exámenes DAO, 1.925 fueron solicitados por médicos y 408 se realizaron a pacientes privados (valor medio: $9,58 \pm 6,83$). Se utilizó una técnica ELISA tipo sándwich para determinar la actividad enzimática con dos anticuerpos policlonales contra la 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 mostraban valores bajos de DAO en comparación con el 54% medido en el año anterior. El análisis estadístico mostró una diferencia significativa ($p < 0,0001$). En la tercera ola de la pandemia de 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 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.

La segunda publicación es aún más importante. Se trata de ***‘Identification of Genes Associated with the Impairment of Olfactory and Gustatory Functions in COVID-19 via Machine-Learning Methods’***¹⁰⁷ (Identificación de genes asociados con el deterioro de las funciones olfativas y gustativas en COVID-19 mediante métodos de aprendizaje automático),

publicado en marzo del 2023 en la segunda edición del número especial de la revista *'Life'* (editorial MDPI) sobre *'Prevención y tratamiento del coronavirus'*. Los autores de este artículo son investigadores y científicos chinos pertenecientes a laboratorios y departamentos de las universidades de Harvard y Shangai, entre otras instituciones de reconocido prestigio. En este trabajo se aplican algoritmos matemáticos pertenecientes a la inteligencia artificial (IA) para analizar el transcriptoma (> [definición más abajo](#)) 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 (predicho por LASSO) 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 6**.

Genes relacionados con pérdida de gusto y olfato.	Funciones básicas de los genes y sus proteínas.	Métodos computacionales de la IA 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.
NUDT-5	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 6. Resumen de los 15 genes relacionados por la IA 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.¹⁰⁷

En resumen, los cinco métodos de cribado de la IA 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 MTC y la homeopatía para el análisis correlativo de los síntomas como datos (concepto ya explicado a lo largo de este documento de texto).

6. Conclusiones.

Todo lo expuesto en el presente manuscrito permite concluir que los modelos GENREs de la ciencia moderna, con la ayuda de la homeopatía y la MTC 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, 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 hallazgos mediante IA de 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 iNO 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 2** como ejemplo).

Como cierre 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,¹¹⁰ y he dado con ellos gracias a la medicina natural, concretamente la MTC y la homeopatía porque tanto la acupuntura como los medicamentos homeopáticos expresan genes.^{5,6,9,10} Esto ha permitido correlacionar los datos aquí expuestos para plantear una hipótesis y elaborar una teoría que ha sido respaldada científicamente por investigaciones independientes.

7. Bibliografía.

- 1 Hahnemann S. Organon de la Medicina. 6ª edición de 1833. Dilema ed., 2006.
- 2 García J. Líng Shū, Canon de Medicina Interna del Emperador Amarillo. JG ed., 2009.
- 3 Millán Macías A. Case report of an abscess in a bitch healed with alternative medicine. *Homoeopathic Links*, 2019; 32(02):118-122.
- 4 Millán Macías A. Haemangioma Successfully Treated in a Bitch with *Mercurius solubilis*: A Case Report. *Homoeopathic Links*, 2021; 34(02): 141-147.
- 5 Teixeira MZ. Isopathic use of auto-sarcode of DNA as antimiasmatic homeopathic medicine and modulator of gene expression? *Homeopathy*, 2019; 108(02):139-148.
- 6 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.
- 7 Sahoo S, Aurich MK, Jonsson JJ, Thiele I. Membrane transporters in a human genome-scale metabolic knowledgebase and their implications for disease. *Front. Physiol.* 2014; 5:91.
- 8 Millán Macías A. The Intestinal Perspective of COVID-19: NOS2 and AOC1 Genes as Epidemiological Factors, and a Homeopathic Approach to their Functional Improvement. *Homoeopathic Links* 2020; 33(03):196-221.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 Thoresen AS. Acupuntura Veterinaria y Terapias Naturales. Definiciones y aclaraciones necesarias. Multimédica Ediciones Veterinarias. Barcelona (España), 2006.
- 12 Puertas D, Snijders A. Acupuntura en Veterinaria. Holosfera ed., Madrid (Spain), 2009.

- 13 Maciocia G. Los Fundamentos de la Medicina China. 2ª ed. Gaia Ediciones; 2013:168, 245-248, 723-724.
- 14 Caballero Blasco FJ. Homeopatía para Acupuntores. Miraguano Ediciones. Madrid, 2009.
- 15 Vijnovsky B. Tratado de Materia Médica Homeopática. Organon 1978:51-55, 649-653.
- 16 The Human Protein Atlas versión 23. Disponible en: <https://www.proteinatlas.org/>
 Gen ACE: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000159640-ACE/tissue>
 Gen ACE2: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130234-ACE2/tissue>
 Gen TMPRSS2: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000184012-TMPRSS2/tissue>
 Gen NOS2: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000007171-NOS2/tissue>
 Gen AOC1: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000002726-AOC1/tissue>
- 17 Lane C, Knight D, Burgess S, et al. Epithelial inducible nitric oxide synthase activity is the major determinant of nitric oxide concentration in exhaled breath. Thorax 2004; 59(09):757-760.
- 18 Antosova M, Mokra D, Pepucha L, et al. Physiology of nitric oxide in the respiratory system. Physiol. Res. 2017; 66(Suppl 2): S159-S172.
- 19 Velicky P, Windsperger K, Petroczi K, et al. Pregnancy-associated diamine oxidase originates from extravillous trophoblasts and is decreased in early-onset preeclampsia. Sci. Rep. 2018; 8(1):6342.
- 20 Luk GD, Bayless TM, Baylin SB. Diamine oxidase (histaminase). A circulating marker for rat intestinal mucosal maturation and integrity. J. Clin. Invest. 1980; 66(01):66-70.
- 21 KEGG Pathway Database. Disponible en:
<https://www.genome.jp/kegg/pathway.html#metabolism>
- 22 Wu G, Morris SM. Jr. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. Biochem. J. 1998 Nov. 15; 336 (Pt 1):1-17.
- 23 Kubes P. Inducible nitric oxide synthase: a little bit of good in all of us. Gut 2000; 47(01):6-9.
- 24 Tecchio C, Micheletti A, Cassatella MA. Neutrophil-derived cytokines: facts beyond expression. Front. Immunol. 2014; 5:508.
- 25 Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Inmunobiología. El sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad. 2nd ed. Spain: Masson; 2003:80-83.
- 26 Tenzera L, Djindjic B, Mihajlovic-Elez O, Pulparampil BJ, Mahesh S, Vithoulkas G. Improvements in long standing cardiac pathologies by individualized homeopathic remedies: a case series. SAGE Open Med. Case Rep. 2018; 6:X18792813.
- 27 Briones Silva F. Los animales y la Homeopatía. Teoría y experiencia. Dilema Spain 2006.

- 28 Jordi ML. A Comparative Study of the Effects of Homeopathically Potentised *Argentum nitricum* on the Growth Rate of Germinating Zea Mays Seeds. University of Johannesburg; 1999:28.
- 29 Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem. J.* 1994 Mar. 1; 298 (Pt 2):249-258.
- 30 Allain AV, Hoang VT, Lasker GF, Pankey EA, Murthy SN, Kadowitz PJ. Role of nitric oxide in developmental biology in plants, bacteria, and man. *Curr. Top. Pharmacol.* 2011; 15(2): 25-33.
- 31 Sattler J, Hesterberg R, Lorenz W, Schmidt U, Crombach M, Stahlknecht CD. Inhibition of human and canine diamine oxidase by drugs used in an intensive care unit: relevance for clinical side effects? *Agents Actions.* 1985; 16(3-4):91-94.
- 32 Kivirand K, Rinken T. Purification and properties of amine oxidase from pea seedlings. *Proc. Estonian Acad. Sci. Chem.* 2007; 56(4):164-171.
- 33 Bidarte Iturri A. Medicamentos Homeopáticos para Ganadería Ecológica, Mascotas, Aves y Conejos, 1st ed. 2009. ISBN: 978-84-613-0262-8.
- 34 Meneses Moreno N. Agrohomeopatía. Una alternativa para la agricultura ecológica. Guía práctica. Berna (Suiza). 2016. ISBN: 978-1-326-74077-1.
- 35 Kalliantas D, Kallianta M, Karagianni CS. Homeopathy combat against coronavirus disease (Covid-19). *Z Gesundh Wiss* 2020; 1-4. Doi: 10.1007/s10389-020-01305-z (epub ahead of print).
- 36 Hasan N, Uddin M, Mohshinuzzaman M, Biswas AH. Homeopathic approach to COVID-19: a review. *Malays J. Med. Biol. Res.* 2020; 7(01):39-44.
- 37 Valeri A. Symptomatic COVID-19 Positive and Likely Patients Treated by Homeopathic Physicians: An Italian Descriptive Study. Scientific communication to medical colleagues. Società Italiana di Medicina Omeopatica (SIMO); 2020.
- 38 Mounce BC, Olsen ME, Vignuzzi M, Connor JH. Polyamines and their role in virus infection. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2017; 81(04): e00029-e17.
- 39 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.
- 40 Lobo I, Shaw K. Phenotypic range of gene expression: environmental influence. *Nature Education* 2008; 1(01):12.
- 41 Gagneur J, Stegle O, Zhu C, et al. Genotype-environment interactions reveal causal pathways that mediate genetic effects on phenotype. *PLoS Genet.* 2013; 9(09): e1003803.
- 42 Novakovic I, Maksimovic N, Cvetkovic S, Cvetkovic D. Gene polymorphisms as markers of disease susceptibility. *J. Med. Biochem.* 2010; 29(03):135-138.

- 43 Jin Z, Liu Y. DNA methylation in human diseases. *Genes Dis.* 2018; 5(01):1-8.
- 44 Torrades S. Diversidad del genoma humano: los polimorfismos. *Offarm* 2002; 21(05):122-125.
- 45 Weinhold B. Epigenetics: the science of change. *Environ. Health Perspect.* 2006; 114(03): A160-A167.
- 46 Qidwai T, Jamal F. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene polymorphism and disease prevalence. *Scand. J. Immunol.* 2010; 72(05):375-387.
- 47 Chan GC, Fish JE, Mawji IA, Leung DD, Rachlis AC, Marsden PA. Epigenetic basis for the transcriptional hyporesponsiveness of the human inducible nitric oxide synthase gene in vascular endothelial cells. *J. Immunol.* 2005; 175(06):3846-3861.
- 48 Kolodziejewski PJ, Musial A, Koo JS, Eissa NT. Ubiquitination of inducible nitric oxide synthase is required for its degradation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 2002; 99(19):12315-12320.
- 49 Akar CA, Feinstein DL. Modulation of inducible nitric oxide synthase expression by SUMOylation. *J. Neuroinflammation* 2009; 6:12. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-homeopatia-287-articulo-homeopatia-unicista-el-abordajemanejo-S1888852616300236>
- 50 Granja AG, Sabina P, Salas ML, Fresno M, Revilla Y. Regulation of inducible nitric oxide synthase expression by viral A238L-mediated inhibition of p65/RelA acetylation and p300 transactivation. *J. Virol.* 2006;80(21):10487-10496.
- 51 Guo L, Guo H, Gao C, Mi Z, Russell WB, Kuo PC. Stat1 acetylation inhibits inducible nitric oxide synthase expression in interferon gamma-treated RAW264.7 murine macrophages. *Surgery* 2007; 142(02):156-162.
- 52 Maintz L, Yu CF, Rodríguez E, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in the diamine oxidase gene with diamine oxidase serum activities. *Allergy* 2011; 66(07):893-902.
- 53 Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85(05):1185-1196.
- 54 Kovacova-Hanusova E, Buday T, Gavliakova S, Plevkova J. Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergol. Immunopathol. (Madr)* 2015; 43(05):498-506.
- 55 Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181(02):271-280.e8.
- 56 Riordan JF. Angiotensin-I-converting enzyme and its relatives. *Genome Biol.* 2003; 4(08):225.
- 57 Varagic J, Ahmad S, Nagata S, Ferrario CM. ACE2: angiotensin II/angiotensin-(1-7) balance in cardiac and renal injury. *Curr. Hypertens. Rep.* 2014; 16(03):420.

- 58 Villalobos LA, San Hipólito-Luengo Á, Ramos-González M, et al. The angiotensin-(1-7)/Mas axis counteracts angiotensin II-dependent and -independent pro-inflammatory signaling in human vascular smooth muscle cells. *Front Pharmacol* 2016; 7:482.
- 59 Zamora R, Vodovotz Y, Billiar TR. Inducible nitric oxide synthase and inflammatory diseases. *Mol. Med.* 2000; 6(05):347-373.
- 60 Hussain SP, He P, Subleski J, et al. Nitric oxide is a key component in inflammation-accelerated tumorigenesis. *Cancer Res.* 2008; 68(17):7130-7136.
- 61 Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J* 2001;357(Pt 3):593-615.
- 62 Rabelo LA, Alenina N, Bader M. ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas axis and oxidative stress in cardiovascular disease. *Hypertens. Res.* 2011; 34(02):154-160.
- 63 Xiao X, Zhang C, Ma X, et al. Angiotensin-(1-7) counteracts angiotensin II-induced dysfunction in cerebral endothelial cells via modulating Nox2/ROS and PI3K/NO pathways. *Exp. Cell Res.* 2015; 336(01):58-65.
- 64 McGrath AP, Hilmer KM, Collyer CA, et al. Structure and inhibition of human diamine oxidase. *Biochemistry* 2009; 48(41):9810-9822.
- 65 Preuss CV, Wood TC, Szumlanski CL, et al. Human histamine N-methyltransferase pharmacogenetics: common genetic polymorphisms that alter activity. *Mol. Pharmacol.* 1998; 53(04):708-717.
- 66 Elmore BO, Bollinger JA, Dooley DM. Human kidney diamine oxidase: heterologous expression, purification, and characterization. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2002; 7(06):565-579.
- 67 Smolinska S, Jutel M, Cramer R, O'Mahony L. Histamine and gut mucosal immune regulation. *Allergy* 2014; 69(03):273-281.
- 68 Gobert AP, Chaturvedi R, Wilson KT. Methods to evaluate alterations in polyamine metabolism caused by *Helicobacter pylori* infection. *Methods Mol. Biol.* 2011; 720:409-425.
- 69 Erdag D, Merhan O, Yildiz B. Biochemical and pharmacological properties of biogenic amines. In: Proestos C, ed. *Biogenic Amines*. IntechOpen; 2018. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/biogenic-amines/biochemical-and-pharmacologicalproperties-of-biogenic-amines>
- 70 Rath M, Müller I, Kropf P, Closs EI, Munder M. Metabolism via arginase or nitric oxide synthase: two competing arginine pathways in macrophages. *Front. Immunol.* 2014; 5:532.
- 71 Rudemiller NP, Crowley SD. Interactions between the immune and the renin-angiotensin systems in hypertension. *Hypertension* 2016; 68(02):289-296.

- 72 Hoch NE, Guzik TJ, Chen W, et al. Regulation of T-cell function by endogenously produced angiotensin II. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009; 296(02):R208-R216.
- 73 Satou R, González-Villalobos RA. JAK-STAT and the renin-angiotensin system: The role of the JAK-STAT pathway in blood pressure and intrarenal renin-angiotensin system regulation. *JAK-STAT* 2012; 1(04):250-256.
- 74 Malyshev I, Malyshev Y. Current concept and update of the macrophage plasticity concept: intracellular mechanisms of reprogramming and M3 macrophage “switch” phenotype. *Bio. Med. Res. Int.* 2015; 2015:341308.
- 75 Karupiah G, Xie QW, Buller RM, Nathan C, Duarte C, MacMicking JD. Inhibition of viral replication by interferon-gamma-induced nitric oxide synthase. *Science* 1993; 261(5127):1445-1448.
- 76 Shosha E, Fouda AY, Narayanan SP, Caldwell RW, Caldwell RB. Is the arginase pathway a novel therapeutic avenue for diabetic retinopathy? *J. Clin. Med.* 2020; 9(02):425.
- 77 Sajuthi SP, DeFord P, Jackson ND, et al. Type 2 and interferon inflammation strongly regulate SARS-CoV-2 related gene expression in the airway epithelium. *bioRxiv.* 2020. Doi: 10.1101/2020.04.09.034454.
- 78 Marone G, Granata F, Pucino V, et al. The intriguing role of interleukin 13 in the pathophysiology of asthma. *Front. Pharmacol.* 2019; 10:1387.
- 79 Cagno V. SARS-CoV-2 cellular tropism. *Lancet Microbe* 2020; 1(01):e2-e3.
- 80 Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al; HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat. Med.* 2020; 26(05):681-687.
- 81 Ashina K, Tsubosaka Y, Nakamura T, et al. Histamine induces vascular hyperpermeability by increasing blood flow and endothelial barrier disruption *in vivo*. *PLoS One* 2015; 10(07):e0132367.
- 82 Kaasinen SK. Putrescine Accumulation in Mouse Central Nervous System. Neuroprotection at the Expense of Learning Deficiency. Doctoral dissertation. Department of Biotechnology and Molecular Medicine, Faculty of Medicine, A.I. Virtanen Institute for Molecular Sciences, University of Kuopio; 2004.
- 83 Huang CJ, Moczydlowski E. Cytoplasmic polyamines as permeant blockers and modulators of the voltage-gated sodium channel. *Biophys J* 2001; 80(03):1262-1279.
- 84 Uehara A, Fill M, Vélez P, Yasukochi M, Imanaga I. Rectification of rabbit cardiac ryanodine receptor current by endogenous polyamines. *Biophys. J.* 1996; 71(02):769-777.

- 85 Shahid M, Tripathi T, Sobia F, Moin S, Siddiqui M, Khan RA. Histamine, histamine receptors, and their role in immunomodulation: an updated systematic review. *Open Immunol. J.* 2009; 2:9-41.
- 86 Luckett-Chastain L, Calhoun K, Scharzt T, Gallucci RM. IL-6 influences the balance between M1 and M2 macrophages in a mouse model of irritant contact dermatitis. *J. Immunol.* 2016; 196(01):196.17
- 87 Donászi-Ivanov A, Scharek P, Falus A, Fülöp AK. Hepatic acute phase reaction in histamine-deficient gene targeted mice. *Inflammopharmacology* 2004; 12(01):47-55.
- 88 Bachmann M, Waibler Z, Pleli T, Pfeilschifter J, Mühl H. Type I interferon supports inducible nitric oxide synthase in murine hepatoma cells and hepatocytes and during experimental acetaminophen-induced liver damage. *Front. Immunol.* 2017; 8:890.
- 89 Lu DY, Leung YM, Su KP. Interferon- α induces nitric oxide synthase expression and haem oxygenase-1 down-regulation in microglia: implications of cellular mechanism of IFN- α -induced depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2013; 16(02):433-444.
- 90 Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, et al; HCA Lung Biological Network. Electronic address: lung-network@humancellatlas.org; HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell* 2020; 181(05):1016-1035.e19.
- 91 Del Río B, Redruello B, Linares DM, et al. The biogenic amines putrescine and cadaverine show *in vitro* cytotoxicity at concentrations that can be found in foods. *Sci. Rep.* 2019; 9(01):120.
- 92 Bjelakovic G, Stojanovic I, Stoimenov TJ, et al. Polyamines, folic acid supplementation and cancerogenesis. *Pteridines* 2017; 28(3-4):115-131.
- 93 Falus A, Pós Z, Darvas Z. Histamine in normal and malignant cell proliferation. In: Thurmond RL, ed. *Histamine in Inflammation*. Landes Bioscience and Springer Science & Business Media, LLC; 2010:109-124.
- 94 Falcone FH, Haas H, Gibbs BF. The human basophil: a new appreciation of its role in immune responses. *Blood* 2000; 96(13):4028-4038.
- 95 Elliott KA, Osna NA, Scofield MA, Khan MM. Regulation of IL-13 production by histamine in cloned murine T helper type 2 cells. *Int. Immunopharmacol.* 2001; 1(11):1923-1937.
- 96 Sattler J, Häfner D, Klotter HJ, Lorenz W, Wagner PK. Food-induced histaminosis as an epidemiological problem: plasma histamine elevation and haemodynamic alterations after oral histamine administration and blockade of diamine oxidase (DAO). *Agents Actions* 1988; 23(3-4):361-365.
- 97 Sattler J, Lorenz W, Kubo K, Schmal A, Sauer S, Lüben L. Food-induced histaminosis under diamine oxidase (DAO) blockade in pigs: further evidence of the key role of elevated plasma

histamine levels as demonstrated by successful prophylaxis with antihistamines. *Agents Actions* 1989; 27(1-2):212-214.

98 Yamauchi K, Sekizawa K, Suzuki H, et al. Structure and function of human histamine N-methyltransferase: critical enzyme in histamine metabolism in airway. *Am. J. Physiol.* 1994; 267(3, Pt 1):L342-L349.

99 Becker BF. All because of the mast cell: blocking the angiotensin receptor-1 should be better than inhibiting ACE (theoretically). *Cardiovasc. Res.* 2011; 92(01):7-9.

100 Saarinen JV, Harvima RJ, Naukkarinen A, Horsmanheimo M, Harvima IT. The release of histamine is associated with the inactivation of mast cell chymase during immediate allergic wheal reaction in the skin. *Clin. Exp. Allergy* 2001; 31(04):593-601.

101 Lindgren BR, Persson K, Kihlström JE, Andersson RG. ACE-inhibitor-induced enhancement of spontaneous and IgE-mediated histamine release from mast cells and basophilic leukocytes and the modulatory effect of capsaicin sensitive nerves. *Pharmacol. Toxicol.* 1989; 64(02):159-164.

102 Schink M, Konturek PC, Tietz E, et al. Microbial patterns in patients with histamine intolerance. *J Physiol Pharmacol* 2018; 69(04). Doi: 10.26402/jpp.2018.4.09.

103 Wang L, Llorente C, Hartmann P, Yang AM, Chen P, Schnabl B. Methods to determine intestinal permeability and bacterial translocation during liver disease. *J. Immunol. Methods* 2015; 421:44-53.

104 Kun M, Pintér E. Effect of COVID-19 infection on diamine-oxidase enzyme concentrations. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2021; 59(9): eA87.

105 Muhammad Zia-Ul-Haq, May Nasser Bin-Jumah, Sarah I. Alothman, Hanan A. Henidi. *Alternative Medicine Interventions for COVID-19.* Springer Nature. 2021:98.

106 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.

107 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.

108 McGill JR, Lagassé HAD, Hernández 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.

109 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.

110 Genotipia. Disponible en: https://genotipia.com/genetica_medica_news/genes-genoma-humano/