

Propóleo: Un potencial tratamiento para el COVID-19 Propolis: A potential treatment for COVID-19

Ariel Bustinza Pacajes¹

Resumen

La pandemia causada por SARS-CoV-2 y la enfermedad que produce denominada COVID-19, hace necesaria la precoz búsqueda de opciones terapéuticas. El propóleo se considera un potencial tratamiento debido principalmente a un efecto inhibidor de PAK1, generando así un efecto inmunomodulador y antiinflamatorio. Existe un potencial efecto antiviral de algunos principios activos abundantes del propóleo, ya evidenciado en otros coronavirus. Datos recientes indican una potencial interacción inhibitoria de la principal proteasa de SARS-CoV-2 con el fenetil éster del ácido cafeico (CAPE) presente en el propóleo, sustentado un potencial efecto antiviral para tratamiento del COVID-19. La quercetina también se ha postulado, por varios mecanismos posibles de acción y un efecto inhibidor comprobado sobre SARS-CoV-1. Varios compuestos del propóleo tienen potencial efecto de bloqueo de la enzima convertidora de angiotensina II, principal receptor de SARS-CoV-2. El propóleo se ha administrado en ensayos clínicos aleatorizados en otras patologías sin reportarse efectos adversos. No se reportaron interacciones negativas con el tratamiento convencional de la diabetes tipo 2 y la enfermedad renal crónica en ensayos clínicos aleatorizados. Por tales motivos, en el presente artículo se hará una revisión de las consideraciones fisiopatológicas para la utilización del propóleo en el tratamiento de las distintas fases COVID-19, su potencial beneficio en asociación con la vitamina D y C, y además se planteará una forma de su administración.

Abstract

The pandemic caused by SARS-CoV-2 and the disease it produces called COVID-19, necessitates the early search for therapeutic options. Propolis is considered a potential treatment mainly due to an inhibitory effect of PAK1, thus generating an immunomodulatory and anti-inflammatory effect. There is a potential antiviral effect of some abundant active ingredients in propolis, already evidenced in other coronaviruses. Recent data indicates a potential inhibitory interaction of the main protease of SARS-CoV-2 with the phenethyl ester of caffeic acid (CAPE) present in propolis, supporting a potential antiviral effect for treatment of COVID-19. Quercetin has also been postulated, due to several possible mechanisms of action and a proven inhibitory effect on SARS-CoV-1. Several propolis compounds have a potential blocking effect of the angiotensin converting enzyme (ACE II), the main receptor for SARS-CoV-2. Propolis has been administered in randomized clinical trials in other pathologies without reporting adverse effects. No negative interactions with conventional treatment for type 2 diabetes and chronic kidney disease were reported in randomized clinical trials. For these reasons, this article will review the pathophysiological considerations for the use of propolis in the treatment of the different phases of COVID-19, its potential benefit in association with vitamin D and C, and also propose a way of his administration.

Palabras clave:

Coronavirus, COVID-19, tratamiento, antiviral.

Keywords:

Coronavirus, COVID-19, treatment, antiviral.

INTRODUCCIÓN Y/O ANTECEDENTES

El propóleo (*propolis*) es un producto natural balsámico y resinoso de las abejas¹. Es producto de la extracción de sustancias de las plantas por parte de las abejas, a las cuales se añaden secreciones salivales y cera producido por la abeja². La composición del propóleo es compleja y se han identificado más de 300 sustancias diferentes en su composición. Una de las razones por las que es variable la composición del propóleo es la variedad de plantas locales cercanas a la colmena, a partir de las

cuales las abejas extraen sustancias. La composición del propóleo también puede variar acorde a la altitud, iluminación, disponibilidad de alimento, especie de abeja y otros factores. Los polifenoles, principalmente flavonoides y ácidos fenólicos, son los principales constituyentes de la mayoría de los propóleos, estando los terpenos, sustancias aromáticas, y cera de abejas usualmente menos abundantes³. Existen zonas geográficas donde los propóleos locales tienen una particular concentración de terpenos, siendo un ejemplo característico por ejemplo los propóleos de Santa Cruz (Camiri y Okinawa) y La

¹ Médico Cirujano Experto Universitario en Inmunonutrición

Correspondencia a:
Ariel Bustinza Pacajes

E-Mail:
ariel.bustinza@yahoo.es

Telf. y Celular:
+591 78884642

Recibido:
08 de julio de 2020

Aceptado:
27 de agosto de 2020

cientifica.umsa.bo

Fuente de Financiamiento
Autofinanciado

Conflicto de Intereses
El autor declara no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos y/o Dedicatoria:
Dedicado a mi familia.

REVIEW
ARTICLE

Paz (Yungas) en Bolivia, que contrastan con el resto de propóleos ricos en polifenoles de Sudamérica ⁴. El propóleo ha sido considerado un potencial tratamiento en múltiples enfermedades debido a sus propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias, antioxidantes, inmunomoduladoras, antineoplásicas, efecto neuroprotectivo, efecto cardioprotectivo (anti-aterogénico), y estimulante de la regeneración de heridas⁵. Las propiedades beneficiosas del propóleo se han observado a pesar de la variabilidad de su composición, siendo un ejemplo la actividad antimicrobiana, antiinflamatoria y antineoplásica de propóleos ricos en terpenos ^{4,6}.

La enfermedad causada por coronavirus 2019 (COVID-19) es causada por el nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2. El COVID-19 apareció en China en diciembre del 2019 como una enfermedad emergente y actualmente ha afectado a más de 200 países llegando a afectar a más de 10 millones de personas, causando en todo el mundo un aumento marcado de hospitalizaciones por neumonía y complicaciones sistémicas, además de un importante número de muertes ⁷. Por estas razones, se están realizando muchos estudios de forma intensiva para encontrar tratamientos y vacunas con el objetivo de combatir el COVID-19 ¹. El propóleo ya es considerado una opción terapéutica en COVID-19, tanto por sus potenciales efectos antivirales ^{1,8}, así como en base a un efecto anti-inflamatorio e inmunomodulador como inhibidor de la vía de la kinasa 1 activada por p21 (PAK1) ⁹. El propóleo es un potencial tratamiento para COVID-19 también por su seguridad, bajo costo, y facilidad de uso ¹. En el presente artículo realizaremos una revisión descriptiva para la fundamentación de su uso en las distintas fases del COVID-19, además de una propuesta de dosificación para su administración en pacientes con COVID-19.

DESARROLLO

Consideraciones fisiopatológicas del COVID-19

El COVID-19 tiene 3 fases, durante la primera, denominada fase de infección temprana, predomina la replicación del virus. Durante la segunda fase, denominada fase pulmonar, decae la replicación viral y la respuesta inflamatoria del individuo adquiere más actividad. La tercera, denominada fase hiperinflamatoria, se caracteriza por predominante respuesta inflamatoria del individuo ¹⁰. La enzima convertidora de angiotensina II (ACE2) es una proteína receptora de coronavirus, y su activación produce mayor actividad de PAK1 ¹¹. La activación de la proteína viral Spike es mediada por la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2), por estas razones el ingreso a las células del virus SARS-CoV-2 depende de ACE2 y TMPRSS2, y su bloqueo es un potencial blanco terapéutico ¹². El bloqueo de PAK1 se asoció a un incremento de la actividad inmune antiviral, en particular la producción de anticuerpos, así como a la inhibición de fibrosis pulmonar ¹³, y un incremento en el número de linfocitos T y B ¹⁴. Por tales motivos se considera una estrategia potencial el uso de bloqueadores de PAK1 para el tratamiento del COVID-19 ⁹.

La seguridad del uso de propóleo en estudios clínicos

El propóleo administrado por vía oral fué utilizado en varios ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo, sin reportar eventos adversos ¹⁵⁻²⁰. Los ensayos clínicos aleatorizados con propóleo van desde el tratamiento de la dismenorrea ¹⁵, hasta el tratamiento en pacientes diabéticos con mejora del perfil glicémico, lipídico ¹⁶⁻¹⁷ y antioxidante ¹⁷, e incluso la terapia prolongada de hasta un año en pacientes con enfermedad renal crónica produciendo mejora de la proteinuria ¹⁸. En este sentido, el primer punto a considerar

en su seguridad es la ausencia de complicaciones o interacciones farmacológicas reportadas cuando el propóleo se combina con el tratamiento convencional para diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica ¹⁶⁻¹⁸. El ensayo clínico en enfermedad renal crónica incluyó pacientes con hipertensión y no se evidenció efectos adversos con el uso combinado de propóleo y tratamiento convencional antihipertensor, ni tampoco se registró incrementos de la presión arterial ¹⁸. El segundo punto a considerar es la ausencia de lesión renal y hepático de su uso prolongado en personas de la tercera edad evidenciado en un ensayo clínico aleatorizado controlado por placebo de 24 meses en personas de la tercera edad con monitoreo de marcadores de lesión hepática y función renal ¹⁹. El tercer punto a considerar es que en modelos animales se consideran seguras dosis de hasta 380 mg/Kg/día incluso durante la gestación ²¹. Se han reportado beneficios en los resultados del embarazo y el estrés oxidativo placentario en ratas diabéticas con dosis de 300 mg/Kg/día ²², destacando que estas dosis son más de 10 veces superiores a las utilizadas en ensayos clínicos aleatorizados. En modelos animales una dosis de 1400 mg/Kg/día es considerado una dosis segura ²³. Las principales reacciones adversas reportadas son las de tipo alérgicas, y en menor medida las gastrointestinales ²⁴. Estos datos demuestran un buen perfil de seguridad muy aceptable para el propóleo para ensayos clínicos en COVID-19, incluso en personas de la tercera edad, personas con comorbilidades como la hipertensión, diabetes y enfermedad renal crónica, así como un perfil de seguridad teórico muy aceptable para el uso en gestantes.

Tratamiento en la fase viral

El propóleo posee polifenoles, entre estos, el kaempferol y la crisina presentan actividad inhibitoria sobre coronavirus en estudios in vitro ^{8,25}. Además, la quercetina y derivados han demostrado actividad inhibitoria in vitro sobre la principal proteasa en SARS-CoV-1 y MERS-CoV ^{8,26}. En el caso de SARS-CoV-2, mediante modelos computarizados de predicción de interacción molecular, el fenetil éster del ácido cafeico (CAPE) se considera como potencial inhibidor de la principal proteasa del SARS-CoV-2 con un grado de afinidad equiparable al del inhibidor de proteasa N3, mismo que ya ha demostrado efecto inhibidor de SARS-CoV-2 en modelos in vitro ²⁷. El CAPE principalmente, y secundariamente la quercetina, el kaempferol y la crisina serían los principales principios activos candidatos como antivirales en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, siendo la inhibición de la proteasa el principal mecanismo de acción probable ^{1,25-27}. Es de destacar que la inhibición de la proteasa del SARS-CoV-2 ya es una estrategia terapéutica que ha demostrado beneficios en ensayos clínicos con lopinavir/ritonavir ²⁸. La quercetina se ha planteado ya como tratamiento potencial para SARS-CoV-2, y en entre sus posibles mecanismos de acción se tendría un efecto inhibidor sobre la polimerasa viral, ya demostrado en otros RNA virus ²⁹. Varios constituyentes del propóleo han demostrado capacidad de bloqueo de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2), principal receptor del SARS-CoV2 ³⁰, y el kaempferol reduce la expresión de TMPRSS2 ³¹, siendo estas propiedades potenciales mecanismos de acción para inhibir el ingreso de SARS-CoV-2 a las células. Un estudio de su efecto in vivo en animales demostró que una dosis de 10 mg/Kg/dosis tiene un efecto antiviral equiparable a una dosis de 1 mg/Kg/dosis de oseltamivir para el tratamiento de la infección por el virus de la influenza ³². La dosis diaria de oseltamivir ajustada por peso es 6 mg/Kg/día ³³ por lo que una probable dosis antiviral del propóleo es 60mg/Kg/día. Basados en lo citado, consideramos el tratamiento con propóleo como prometedor en la fase de infección temprana, donde predomina la replicación viral, que también sustentaría su uso en la fase pulmonar por la importante presencia de replicación viral.

Tratamiento en la fase pulmonar y en la fase hiperinflamatoria

El propóleo ha demostrado tener un efecto antiinflamatorio reduciendo los niveles de interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en ensayos clínicos aleatorizados ²⁰. El CAPE tiene efecto in vitro inhibidor de la vía PAK1 con consecuente efecto antiinflamatorio e inhibidor de la apoptosis pulmonar ³⁴, este efecto ya es considerado como una opción para el tratamiento del COVID-19, considerando que además posee un efecto inmunomodulador que estimula a la respuesta inmune, debido a que PAK1 es un inhibidor de la respuesta inmune del individuo ⁹. La actividad inhibitoria de PAK1 también se ha observado con otros polifenoles presentes en los propóleos como la artemilina C (ARC) ³⁵, siendo una característica (inhibidores de la PAK1) que todos los propóleos poseen sin excepción ⁹. El tratamiento del cáncer pancreático y la neurofibromatosis tipo 1 y 2, con inhibidores de PAK1 ya es una realidad, basados en el bloqueo del efecto neoplásico que tiene PAK1 ^{2, 36-37}. Considerando que la dosis recomendada para conseguir este efecto inhibidor de PAK1 es de 250 mg/10Kg/día ⁹, esta dosis puede extrapolarse para conseguir el efecto inhibidor de PAK1 en el tratamiento de COVID-19, considerando que las dosis obtenidas con este esquema serían próximas a las dosis utilizadas con seguridad y de forma controlada en pacientes diabéticos ¹⁶⁻¹⁷ e incluso en pacientes con un elevado peso corporal por lo cual estaría aún muy por debajo de una dosis considerada segura en animales gestantes (380mg/Kg/día) ²¹.

Tratamiento combinado de propóleo con vitamina D3 y vitamina C

El efecto inhibidor PAK1 que tiene el propóleo favorecería la actividad de la vitamina D3, debido a que el aumento de actividad de PAK1 aumenta la expresión de la enzima citocromo P450C24 (CYP24) generando una consecuente mayor inactivación de la vitamina D3 ^{8, 38}. Los niveles bajos de vitamina D se han correlacionado con peores resultados en COVID-19 ³⁹⁻⁴⁰, siendo su uso generalizado en COVID-19 controversial. Ya se consideró que las fallas en el uso clínico de vitamina D3 pueden ser en parte atribuidas al efecto inactivador de CYP24 ⁹. Por tal motivo el uso de la vitamina D3 con propóleo, a “dosis inhibidoras de PAK-1”, ofrece un potencial beneficio. El tratamiento combinado de vitamina C y quercetina ya se ha planteado como potencial para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, debido a un efecto sinérgico que favorece el mantenimiento de niveles séricos de quercetina ²⁹.

DISCUSION Y RECOMENDACIONES:

Los mecanismos de acción probables del propóleo se resumen en la **Figura 1**. El tratamiento del estado inflamatorio, basado en la fisiopatología de la enfermedad en las fases pulmonar e hiperinflamatoria, tiene un aceptable perfil de seguridad y potencial beneficio, considerando que ya se utiliza el propóleo como inhibidor de PAK-1. Es necesario empezar estudios clínicos en pacientes COVID-19

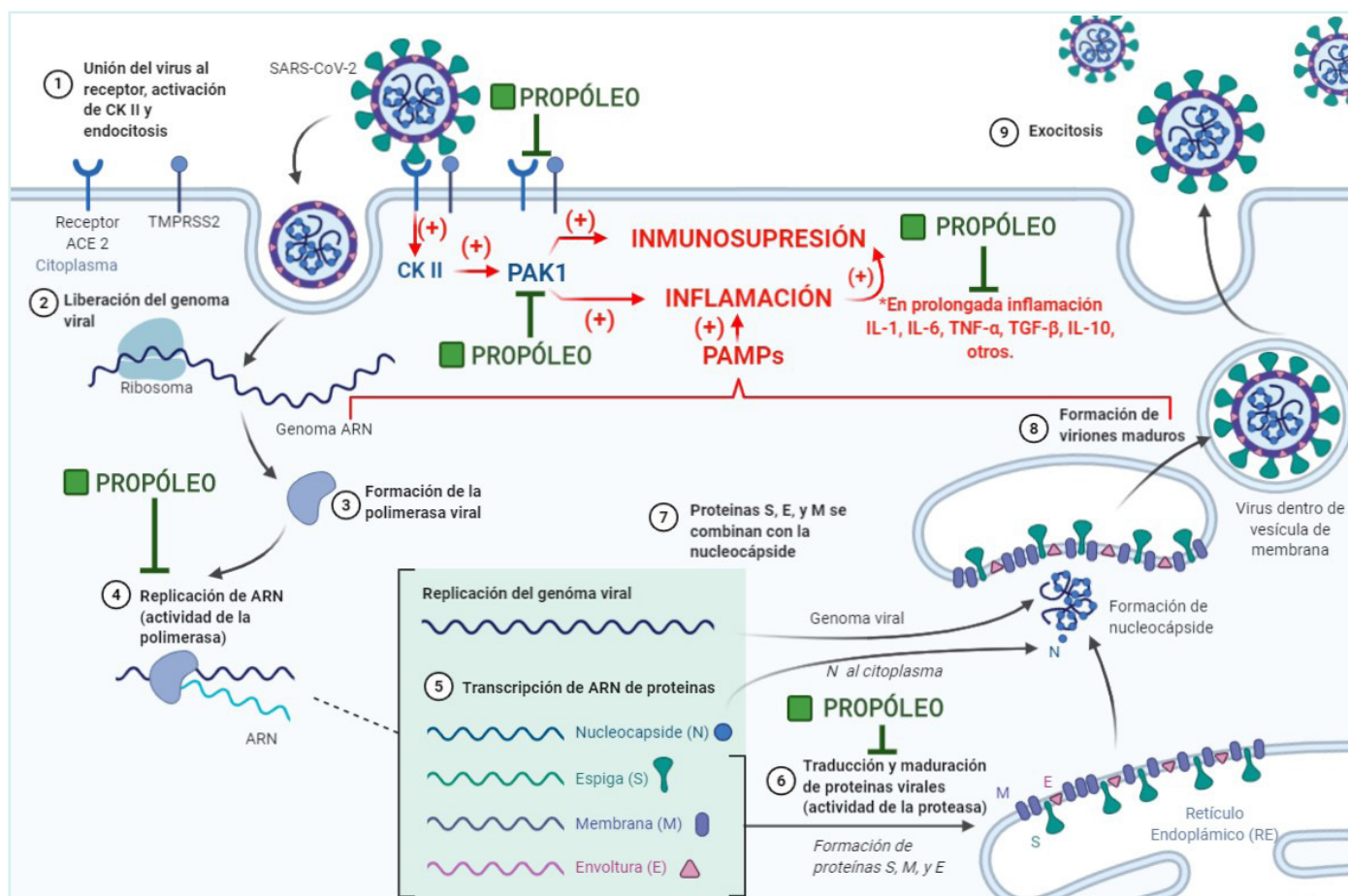


Figura 1. Mecanismos de acción potenciales del propóleo Caseína quinasa II (CK II), enzima convertidora de angiotensina II (ACE II), factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 10 (IL-1), interleucina 10 (IL-6), interleucina 10 (IL-10), quinasa 1 activada por p21 (PAK1), patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2).

Fuente: Elaboración propia creado con BioRender.com

sin necesidad de esperar estudios *in vitro* de actividad antiviral, debido a la menor replicación viral en estas fases, y la mayor contribución del estado inflamatorio. El uso en la fase de infección temprana, se justifica por el potencial antiviral descrito y perfil de seguridad. Es así que se propone una dosis de 25 a 60 mg/Kg/día vía oral dividido en 3 dosis para todas las fases de la enfermedad, debido al antecedente de la dosis de 25mg/Kg/día para obtener el efecto inhibidor de PAK-1, el antecedente de actividad antiviral *in vivo* a dosis de 60 mg/Kg/día y el antecedente de la división en tres dosis en el ensayo clínico aleatorizado en diabéticos. Para la dosificación en la fase de infección temprana la dosis propuesta deberá reajustarse a futuro acorde a variables como la concentración inhibitoria media (IC50), que se puedan llegar obtener en estudios *in vitro* en un futuro. Es necesaria la realización de estudios clínicos en pacientes con COVID-19, basado en el perfil de seguridad y el potencial beneficio en todas las fases de la enfermedad, debiendo además realizarse estudios *in vitro* que adicionen sustento el efecto antiviral teórico para fases iniciales de la enfermedad. Se precisa determinar la proporción de los principales principios activos del propóleo que se utilice en cada estudio clínico para en un futuro realizar estudios con los principios activos por separado que permitan dilucidar sus roles en la evolución del COVID-19.

CONCLUSIONES:

El tratamiento del COVID-19 con propóleo tiene fundamentos fisiopatológicos y goza de un perfil de seguridad aceptable para todas las fases del COVID-19, sustentado por un potencial efecto antiviral y un confirmado efecto antiinflamatorio e inhibidor de PAK1. La administración del propóleo en conjunto con vitamina D y vitamina C es una opción potencial al tratamiento. Se precisa iniciar ensayos clínicos en pacientes COVID-19 para evidenciar un beneficio real.

REFERENCIAS

- Scorza CA, Gonçalves VC, Scorza FA, et al. Propolis and coronavirus disease 2019 (COVID-19): Lessons from nature [published online ahead of print, 2020 Aug 9]. *Complement Ther Clin Pract*. 2020;41:101227. doi:10.1016/j.ctcp.2020.101227
- Berretta AA, Nascimento AP, Bueno PC, Vaz MM, Marchetti JM. Propolis standardized extract (EPP-AF®), an innovative chemically and biologically reproducible pharmaceutical compound for treating wounds. *Int J Biol Sci*. 2012;8(4):512-521. doi:10.7150/ijbs.3641
- Toreti VC, Sato HH, Pastore GM, Park YK. Recent progress of propolis for its biological and chemical compositions and its botanical origin. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:697390. doi:10.1155/2013/697390
- Nina N, Quispe C, Jiménez-Aspee F, Theoduloz C, Giménez A, Schmeda-Hirschmann G. Chemical profiling and antioxidant activity of Bolivian propolis. *J Sci Food Agric*. 2016;96(6):2142-2153. doi:10.1002/jsfa.7330
- Braakhuis A. Evidence on the Health Benefits of Supplemental Propolis. *Nutrients*. 2019;11(11):2705. Published 2019 Nov 8. doi:10.3390/nu11112705
- Nina N, Lima B, Feresin GE, Giménez A, Salamanca Capusiri E, Schmeda-Hirschmann G. Antibacterial and leishmanicidal activity of Bolivian propolis. *Lett Appl Microbiol*. 2016;62(3):290-296. doi:10.1111/lam.12543
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review [published online ahead of print, 2020 Jul 10]. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.12839. doi:10.1001/jama.2020.12839
- Bachevski D, Damevska K, Simeonovski V, Dimova M. Back to the basics: Propolis and COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 7]. *Dermatol Ther*. 2020;e13780. doi:10.1111/dth.13780.
- Maruta H, He H. PAK1-blockers: Potential Therapeutics against COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 19]. *Med Drug Discov*. 2020;6:100039. doi:10.1016/j.medidd.2020.100039.
- Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405-407. doi:10.1016/j.healun.2020.03.012
- Chen IY, Chang SC, Wu HY, et al. Upregulation of the chemokine (C-C motif) ligand 2 via a severe acute respiratory syndrome coronavirus spike-ACE2 signaling pathway. *J Virol*. 2010;84(15):7703-7712. doi:10.1128/JVI.02560-09
- 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(2):271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
- Maruta H. Tackling the Coronaviral Infection: Blocking Either the "Pathogenic" Kinase PAK1 or RNA-dependent RNA Polymerase (RdRP). *J Infect Dis Ther*. 2020;8(2):418.
- Huynh N, Wang K, Yim M, et al. Depletion of p21-activated kinase 1 up-regulates the immune system of APCΔ14/+ mice and inhibits intestinal tumorigenesis. *BMC Cancer*. 2017;17(1):431. Published 2017 Jun 19. doi:10.1186/s12885-017-3432-0
- Jenabi E, Fereidooni B, Karami M, Masoumi SZ, Safari M, Khazaei S. The effect of bee propolis on primary dysmenorrhea: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol Sci*. 2019;62(5):352-356. doi:10.5468/ogs.2019.62.5.352.
- Samadi N, Mozaffari-Khosravi H, Rahmanian M, Askarishahi M. Effects of bee propolis supplementation on glycemic control, lipid profile and insulin resistance indices in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind clinical trial. *J Integr Med*. 2017;15(2):124-134. doi:10.1016/S2095-4964(17)60315-7.
- Afsharpour F, Javadi M, Hashemipour S, Koushan Y, Haghighian HK. Propolis supplementation improves glycemic and antioxidant status in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Complement Ther Med*. 2019;43:283-288. doi:10.1016/j.ctim.2019.03.001.
- Silveira MAD, Teles F, Berretta AA, et al. Effects of Brazilian green propolis on proteinuria and renal function in patients with chronic kidney disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):140. Published 2019 Apr 25. doi:10.1186/s12882-019-1337-7.
- Zhu A, Wu Z, Zhong X, et al. Brazilian Green Propolis Prevents Cognitive Decline into Mild Cognitive Impairment in Elderly People Living at High Altitude. *J Alzheimers Dis*. 2018;63(2):551-560.

doi:10.3233/JAD-170630

20. Huaping S, Akshaya-Srikanth B, Wafa-Ali A, Jamal R, Giorgio K, Giulia R, et al. Effect of propolis supplementation on C-reactive protein levels and other inflammatory factors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J King Saud Univ Sci*. 2020 March;32(2):1694-1701. doi: 10.1016/j.jksus.2020.01.003.

21. Fikri AM, Sulaeman A, Handharyani E, Marliyati SA, Fahrudin M. The effect of propolis administration on fetal development. *Heliyon*. 2019;5(10):e02672. Published 2019 Oct 23. doi:10.1016/j.heliyon.2019.e02672.

22. Usman UZ, Bakar ABA, Mohamed M. Propolis improves pregnancy outcomes and placental oxidative stress status in streptozotocin-induced diabetic rats. *BMC Complement Altern Med*. 2018;18(1):324. Published 2018 Dec 5. doi:10.1186/s12906-018-2391-6.

23. Burdock GA. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food Chem Toxicol*. 1998;36(4):347-363. doi:10.1016/s0278-6915(97)00145-2

24. De Groot AC. Propolis: a review of properties, applications, chemical composition, contact allergy, and other adverse effects. *Dermatitis*. 2013;24(6):263-282. doi:10.1097/DER.0000000000000011

25. Debiaggi M, Tateo F, Pagani L, Luini M, Romero E. Effects of propolis flavonoids on virus infectivity and replication. *Microbiologica*. 1990;13(3):207-213.

26. Polansky H, Lori G. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): first indication of efficacy of Gene-Eden-VIR/Novirin in SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(6):105971. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105971

27. Kumar V, Dhanjal JK, Kaul SC, Wadhwa R, Sundar D. Withanone and caffeic acid phenethyl ester are predicted to interact with main protease (Mpro) of SARS-CoV-2 and inhibit its activity [published online ahead of print, 2020 Jun 1]. *J Biomol Struct Dyn*. 2020;1-13.

28. Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;395(10238):1695-1704. doi:10.1016/S0140-6736(20)31042-4

29. Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Catravas JD, Marik PE. Quercetin and Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:1451. Published 2020 Jun 19. doi:10.3389/fimmu.2020.01451

30. Halil-Ibrahim G, Gizem T, Oktay Y, Ali-Osman B, Sevgi K.

Investigation of potential inhibitor properties of ethanolic propolis extracts against ACE-II receptors for COVID-19 treatment by Molecular Docking Study [Internet]. *ScienceOpen*; 2020 Apr 20. Disponible en: <https://doi.org/10.14293/s2199-1006.1.sor-.pp5bwn4.v1>

31. Da J, Xu M, Wang Y, Li W, Lu M, Wang Z. Kaempferol Promotes Apoptosis While Inhibiting Cell Proliferation via Androgen-Dependent Pathway and Suppressing Vasculogenic Mimicry and Invasion in Prostate Cancer. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2019;2019:1907698. Published 2019 Dec 1. doi:10.1155/2019/1907698

32. Shimizu T, Hino A, Tsutsumi A, Park YK, Watanabe W, Kurokawa M. Anti-influenza virus activity of propolis in vitro and its efficacy against influenza infection in mice. *Antivir Chem Chemother*. 2008;19(1):7-13. doi:10.1177/095632020801900102

33. Bennett J, Dolin R, Blaser M, editors. *Mandell, Douglas y Bennett Enfermedades Infecciosas Principios y práctica Volumen 1*. 8va edición. Barcelona, España: Elsevier SLU; 2016. 570 p.

34. Karaboğa İ. Caffeic acid phenethyl ester ameliorates pulmonary inflammation and apoptosis reducing NF- κ B activation in blunt pulmonary contusion model. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2019;25(5):433-439. doi:10.5505/tjtes.2018.51694

35. Nguyen BCQ, Yoshimura K, Kumazawa S, Tawata S, Maruta H. Frondoside A from sea cucumber and nymphaeols from Okinawa propolis: Natural anti-cancer agents that selectively inhibit PAK1 in vitro. *Drug Discov Ther*. 2017;11(2):110-114. doi:10.5582/ddt.2017.01011

36. Maruta H. Herbal therapeutics that block the oncogenic kinase PAK1: a practical approach towards PAK1-dependent diseases and longevity. *Phytother Res*. 2014;28(5):656-672. doi:10.1002/ptr.5054

37. Maruta H, Ahn MR. From bench (laboratory) to bed (hospital/home): How to explore effective natural and synthetic PAK1-blockers/longevity-promoters for cancer therapy. *Eur J Med Chem*. 2017;142:229-243. doi:10.1016/j.ejmech.2017.07.043

38. Dwivedi PP, Omdahl JL, Kola I, Hume DA, May BK. Regulation of rat cytochrome P450C24 (CYP24) gene expression. Evidence for functional cooperation of Ras-activated Ets transcription factors with the vitamin D receptor in 1,25-dihydroxyvitamin D(3)-mediated induction. *J Biol Chem*. 2000;275(1):47-55. doi:10.1074/jbc.275.1.47

39. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):988. Published 2020 Apr 2. doi:10.3390/nu12040988

40. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(7):1195-1198. doi:10.1007/s40520-020-01570-8