

Riesgos inducidos por la marihuana recreativa vs. la utilidad de los cannabinoides en el COVID-19

Andrea Herrera-Solís¹, Rodolfo Sánchez-Zavaleta², Alejandra Evelyn Ruiz-Contreras³, Jacqueline Cortés-Morelos⁴, Mónica Méndez-Díaz², Óscar E. Prospéro-García²

¹Laboratorio Efectos Terapéuticos de los Cannabinoides, Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

²Laboratorio de Cannabinoides, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México.

³Laboratorio de Neurogenómica Cognitiva, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

⁴Clínica del Programa de Psiquiatría y Salud Mental, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México.

RESUMEN

Introducción: la pandemia originada por el virus SARS-CoV-2 ha ocasionado una crisis en el sector salud debido a la falta de recursos médicos y farmacológicos para tratar la enfermedad de COVID-19. Hallazgos recientes han mostrado que algunos compuestos provenientes de la cannabis pueden reducir el ingreso del virus SARS-CoV-2 a las células hospederas. Esto evita la tormenta de citocinas proinflamatorias, por lo que se les considera fármacos con potencial para el tratamiento del COVID-19. Por otro lado, el consumo recreativo regular o crónico de cannabis puede facilitar la infección por SARS-CoV-2, al deprimir el sistema inmune y promover la tormenta de citocinas proinflamatorias, lo que podría empeorar la enfermedad. **Objetivo:** discutir los mecanismos de acción que se proponen para el uso de cannabinoides en el tratamiento del COVID-19 y la diferencia que hay entre los efectos inmunológicos producidos por el consumo recreativo crónico de la marihuana y el uso farmacológico de los compuestos aislados y purificados de la cannabis para el tratamiento de esta enfermedad. **Método:** se consultaron los artículos científicos más recientes publicados en PubMed, en los que se estudiaron los efectos de cannabinoides con relación al virus del SARS-CoV-2, así como publicaciones sobre los efectos del consumo crónico de cannabis en el sistema inmune. **Discusión y conclusiones:** el alto y frecuente uso de marihuana podría empeorar la enfermedad producida por el SARS-CoV-2, mientras que la utilización de los derivados aislados y purificados la pueden atenuar.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, abuso de marihuana, cannabis, cannabinoides.

ABSTRACT

Introduction: the SARS-CoV-2 virus pandemic has caused a crisis in the health sector due to the lack of medical and pharmacological resources to treat the COVID-19 disease. Recent findings have shown that some compounds isolated from cannabis can reduce the entry of the SARS-CoV-2 virus into host cells, and prevent the proinflammatory cytokine storm, which is why they are considered drugs with potential for the treatment of COVID-19. On the other hand, frequent or chronic recreational use of cannabis may facilitate SARS-CoV-2 infection by depressing the immune system but also promote proinflammatory cytokine storm, worsening the disease. **Objective:** to discuss the proposed mechanisms of action of cannabinoids in the treatment of COVID-19 and the difference between the immunological effects produced by the chronic recreational use of marijuana and the pharmacological use of the isolated and purified compounds of cannabis for the treatment of this disease. **Method:** the most recent scientific articles published in PubMed were browsed, in which the effects of cannabinoids in relation to the SARS-CoV-2 virus were studied, as well as articles about the effects of chronic cannabis use on the immune system. **Discussion and conclusions:** high and frequent use of marijuana could worsen the disease caused by SARS-CoV-2, while the use of isolated and purified compounds can attenuate COVID-19 disease.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, marijuana abuse, cannabis, cannabinoids.

Autor de correspondencia:

Óscar Prospéro García, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito Universitario s/n, Alcaldía Coyoacán, C.P. 04510. Ciudad de México, México. Correo electrónico: opg@unam.mx. Tel.: (+52) 5556232509.

Recibido: 19 de agosto de 2022

Aceptado: 20 de diciembre de 2022

doi: 10.28931/riiad.2023.1.11



INTRODUCCIÓN

Los cannabinoides son moléculas que ejercen sus efectos a través del sistema cannabinérgico, estos pueden ser sintéticos, endógenos (que se sintetizan en el organismo) o provenientes de la planta cannabis (fitocannabinoides). Los fitocannabinoides, han mostrado tener múltiples efectos terapéuticos desde hace cientos de años y actualmente se han usado en el tratamiento de diversas enfermedades (Prospéro-García et al., 2019). El delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD) son los más estudiados y los más abundantes en la cannabis, estos actúan de manera directa o indirecta a través de los receptores cannabinoides 1 y 2 (CB1R y CB2R), pero también activan o inhiben diversos tipos de receptores (Prospéro-García et al., 2019).

Se ha mostrado que el sistema cannabinérgico tiene una función importante en la regulación del sistema inmune y que los cannabinoides tienen efectos antiinflamatorios (Almogi-Hazan & Or, 2020). Además, hay evidencia que indica que pueden tener efectos antivirales (Nguyen et al., 2021). Debido a esto, actualmente se ha estudiado si estos compuestos podrían ayudar a tratar la enfermedad producida por el virus SARS-CoV-2. En este trabajo se muestra el potencial farmacológico de algunos compuestos como el CBD y CBDA entre otros cannabinoides en el tratamiento de la enfermedad COVID-19. A continuación se exponen los mecanismos de acción que se proponen y se discute la diferencia que hay entre los efectos inmunológicos que producen el uso crónico de marihuana y el uso farmacológico de los compuestos aislados y purificados de la cannabis para el tratamiento de esta enfermedad.

El Síndrome Agudo Respiratorio Severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)

El SARS-CoV-2, generador de la enfermedad COVID-19, ha ocasionado la muerte de 6 millones 320 mil 706 personas en el mundo. Considerando que se han infectado más de 506 millones de personas en el mundo, el número de muertos representa poco más del 1,18% del total de casos de la población mundial, de acuerdo con el *COVID Visualizer* de la Universidad Carnegie Mellon (Mamoon & Rasskin, s. f.).

Se ha documentado que el virus puede permanecer en el cuerpo del paciente hasta por 36 días, otros grupos han observado que puede durar hasta tres meses, aunque los síntomas desaparecen en 14 días (Mancuso et al., 2020). Por otra parte, el 80% de los pacientes infectados con SARS-CoV-2 desarrollan lo que se ha llamado COVID-19 persistente, que incluye uno o más de los siguientes síntomas a largo plazo: fatiga, dificultad

para respirar, dolor de cabeza, dificultad para prestar atención (niebla cerebral), dificultad para dormir, anosmia y disgeusia, entre otros. Algunos pacientes adicionalmente presentaron depresión, ansiedad y trastorno por estrés postraumático. Todos estos síntomas se han presentado en un lapso de 14 a 110 días después de la infección, y los estudios longitudinales los han detectado hasta ocho meses después (Kaczynski & Mylonakis, 2022; Peluso et al., 2021).

El mecanismo molecular del ingreso del virus a las células hospederas

El ingreso del virus a la célula hospedera consiste en su unión por medio de la proteína spike (espiga) al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, siglas en inglés). La proteína spike es un homotrímero que protruye de la superficie del SARS-CoV-2. La proteasa de serinas transmembranal 2 (TMPRSS-2) de la célula hospedera separa a la proteína spike en dos subunidades, la subunidad 1 (S1) que se une al ACE2, y la S2 que inicia la fusión. Hay más pasos que se han descrito que llevan a la replicación del virus, pero no es objetivo de este trabajo su descripción; sin embargo, puede consultarse a Naresh y Guruprasad (Naresh & Guruprasad, 2022).

A la fecha se han desarrollado diversas variantes a partir del SARS-CoV-2 original, como la llamada alfa (B.1.1.7), de acuerdo con el sistema de nomenclatura Pango (Rambaut et al., 2020) detectada en el Reino Unido por primera vez; la beta (B.1.351) detectada por primera vez en África; la variante delta (B.1.617.2) detectada por primera vez en la India; la variante ómicron (B.1.1.529, con dos variantes llamadas en la nueva nomenclatura BA.1 y BA.2), detectada en Sudáfrica, la cual es la más reciente y más infectante, pero menos letal hasta ahora. Sin embargo, la variante ómicron ha exhibido un alto número de mutaciones que hace crecer la incertidumbre sobre las implicaciones clínicas y epidemiológicas.

SARS-CoV-2 y la tormenta de citosinas

La respuesta inmunológica que el organismo monta para implementar una defensa puede generar la llamada tormenta de citocinas, que complica el cuadro clínico del paciente. Esta consiste en una elevada respuesta de citocinas proinflamatorias que puede conducir a la muerte, debido a la exacerbada respuesta inmune innata (Figura 1). Esta tormenta de citocinas se ha estudiado ampliamente en otras condiciones infecciosas, como cuando un patógeno muy virulento invade el cuerpo humano. Por ejemplo, en la gripe aviar (H1N5) y la gripe porcina (H1N1pdm09), esta vigorosa respuesta inmune innata conduce al daño de diversos órganos del cuerpo, inclui-

dos los pulmones, llevando a la mayoría de los pacientes en esta situación a la muerte (Tisoncik et al., 2012). Un estudio reciente muestra que el SARS-CoV-2 produce también una tormenta de citocinas y que dentro de ellas la IP-10, MCP-3, IL-1ra e IL-6 son predictores de gravedad y muerte (Liu et al., 2021; Yang et al., 2020).

Dentro de este contexto, el paciente puede progresar a una condición crítica que lo lleve a requerir atención hospitalaria y ventilación asistida. En ese caso, el suplemento de oxígeno por concentradores o por intubación y ventilador pueden salvarle la vida; sin embargo, este tipo de asistencia puede complicarse con infecciones oportunistas que comprometen la recuperación del paciente.

Las vacunas

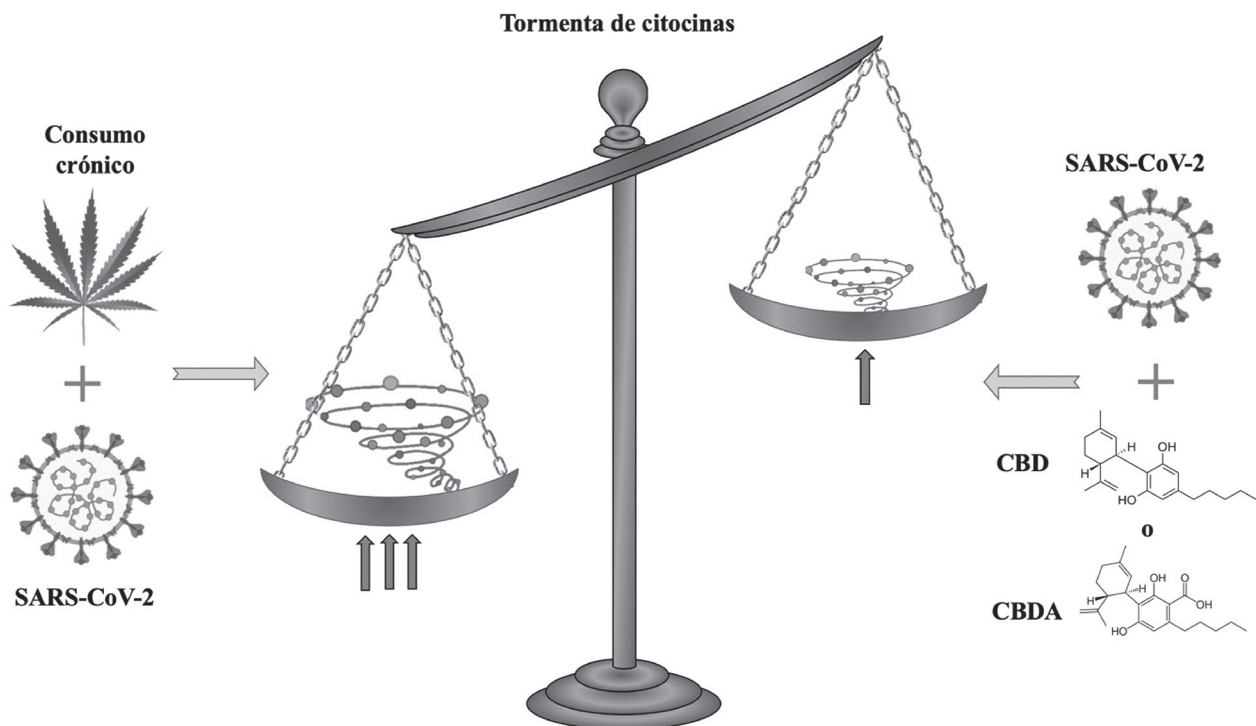
El desarrollo acelerado de los tratamientos farmacológicos y de las vacunas para neutralizar la infección del SARS-CoV-2 ha permitido tener expectativas más optimistas sobre el progreso de la pandemia en el futuro cercano. El COVID Visualizer, de la Universidad Carnegie Mellon, destaca que se han inmunizado cerca de 5164

millones de personas con las diversas vacunas que se han desarrollado en el mundo (Mamoon & Rasskin, s. f.). Tomando en cuenta que el número de habitantes en el mundo, según la Organización de las Naciones Unidas, es de aproximadamente 7 mil millones de habitantes, se puede decir que se ha vacunado más del 66% de la población mundial.

No obstante, el SARS-CoV-2 ha llegado para quedarse, por lo que la investigación de tratamientos farmacológicos que protejan a la humanidad sigue en curso. Por ahora no está claro si variantes del SARS-CoV-2, como la ómicron, es menos letal a pesar de que sea más infectante o es un efecto de las vacunas que han empezado a ejercer su efecto protector. Está documentado que la mayoría de las vacunas protegen en contra de la variante delta, que ha sido la más letal. La sintomatología provocada por el ómicron es más parecida a la de una gripe estacional; incluye dolor de cabeza y garganta, rinorrea, estornudos y fatiga leve o severa. Cabe destacar que aún sigue siendo un virus peligroso que puede comprometer gravemente la salud de sectores poblacionales, como personas de la tercera edad y/o que no se han vacunado.

Figura 1

Cannabinoides y tormenta de citocinas. Se ilustran los potenciales efectos de algunos cannabinoides en la respuesta inmunológica (tormenta de citocinas). El uso crónico de marihuana puede facilitar la tormenta de citocinas, mientras que algunos compuestos pueden prevenirla en pacientes infectados por SARS-CoV-2.



Es importante señalar que, en casos aislados, las vacunas han producido trombosis y propiciado la muerte de los pacientes (Assiri et al., 2022; Bilotta et al., 2021). Ante este panorama, es necesario buscar tratamientos eficientes que ofrezcan un mejor pronóstico del paciente infectado.

Mariguana y sus derivados

La planta cannabis, que tiene diversas variedades, sintetiza alrededor de 500 compuestos, dentro de los cuales se encuentran los fitocannabinoides. El THC es el más estudiado, a este se le atribuyen los efectos psicotrópicos de la mariguana. Los estudios se han centrado preferentemente en los mecanismos por los cuales produce un efecto reforzante y adicción. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que los receptores cannabinoides CB1R y CB2R que activan este compuesto, están presentes en diversos tejidos del cuerpo e intervienen en diversas funciones. Uno de los sistemas cuyas células expresan estos receptores y que es crucial en este tema es el sistema inmunológico. Como se mencionó anteriormente, el SARS-CoV-2 es capaz de generar una tormenta de citocinas que puede poner en peligro al paciente, por lo que se es crucial evaluar el estado inmunológico de los usuarios frecuentes y de alto consumo de mariguana y diferenciarlo del uso terapéutico que se le puede dar a los compuestos derivados de la mariguana de forma aguda y puntual en el tratamiento de una enfermedad como el COVID-19 (Figura 1).

La evaluación de citocinas proinflamatorias en pacientes con un trastorno por uso de cannabis y que han usado mariguana hasta por 4 años y medio, ha demostrado que prácticamente todas ellas, y en especial IL-1 beta e IL-8 están aumentadas (Bayazit et al., 2017). Es interesante que estas citocinas aumentan la expresión del CB1R y el CB2R en células mononucleares de sangre periféricas (Jean-Gilles et al., 2015) y con ello se observa que la respuesta inmunológica finalmente se deprime. De hecho, prácticamente todos los estudios muestran que el THC y el CBD administrados de manera aguda reducen la respuesta inmunológica, por lo que tienen propiedades antiinflamatorias (Mabou Tagne et al., 2019; Nichols & Kaplan, 2020; Rizzo et al., 2019).

Adicionalmente, hace algunos años, estudios revelaron que el CBD tiene propiedades que reducen el progreso de la infección viral en la hepatitis C (Lowe et al., 2017). Investigaciones más recientes (Nguyen et al., 2022), han mostrado que el CBD interfiere con la replicación del SARS-CoV-2 en células epiteliales del pulmón humano. Asimismo, mostraron que el CBD (80 mg/kg, ip) redujo significativamente la replicación del SARS-CoV-2 en los pulmones de ratones.

En este estudio se refiere que los pacientes con un historial de prescripción de CBD (100 mg/ml, solución oral) tienen una asociación negativa y significativa con la detección del SARS-CoV-2. Estudios adicionales (van Breemen et al., 2022), han mostrado que los compuestos ácidos producidos por la cannabis, el ácido cannabidiólico (CBDA) y el ácido cannabigerólico (CBGA) interfieren eficientemente con el ingreso del SARS-CoV-2 a las células epiteliales humanas (Figura 2). Los estudios muestran que estos compuestos se unen a la proteína spike del virus, en particular a la subunidad S1, que se une al receptor ACE2. A pesar de que los estudios se han hecho *in vitro* o en ratones (Nguyen et al., 2022), es necesario evaluar su eficacia en el humano. Una ventaja es que la mariguana con sus más de 500 compuestos ha mostrado ser segura dentro de ciertos márgenes (en el sentido de riesgo de letalidad). Hasta ahora no se han reportado muertes por una sobredosis de mariguana, lo que anticipa que sus moléculas aisladas y administradas en cantidades y frecuencia controladas son fármacos con un margen de seguridad amplio.

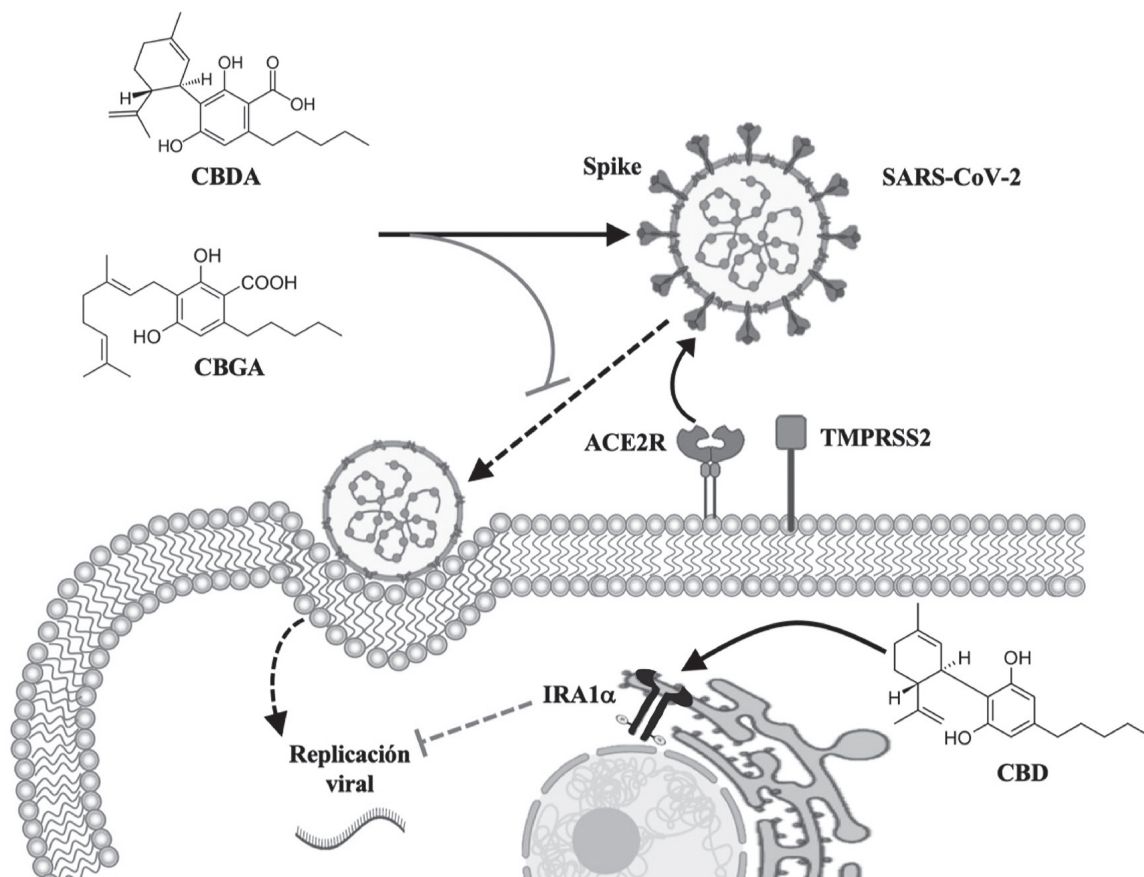
Es importante anotar que estos compuestos (CBD, CBDA, CBGA) se han utilizado en los bioensayos, con alto grado de pureza, y mostraron de esta manera su efectividad. Otros estudios que han utilizado extractos de cannabis con alto contenido de CBD, pero que contienen otros compuestos extraídos de la planta, mostraron el aumento de las citocinas proinflamatorias secretadas por macrófagos (Anil et al., 2021), lo que podría empeorar la condición de los pacientes.

Los macrófagos residentes en los pulmones expresan los receptores CB1 y CB2. La activación de estos receptores por cannabinoides sintéticos, como el ACEA (agonista CB1R) y el JWH-133 (agonista CB2R) reducen la liberación de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)-A y VEGF-C y angiopoyetinas inducidas por procesos inflamatorios (Staiano et al., 2015), como el inducido por SARS-CoV-2. La presencia de estas moléculas promueve la restauración del endotelio, el crecimiento capilar y la restauración de heridas. Estos mecanismos son cruciales en la restauración del tejido pulmonar, así que, si por alguna razón (como el consumo de mariguana), estos mecanismos están afectados, el daño promovido por el SARS-CoV-2 se amplifica.

Por otro lado, en experimentos hechos en ratas adultas cuyas madres fueron expuestas durante la gestación al agonista sintético del CB1R, WIN55 212-2, se mostró que estos tienen una pobre respuesta inmune ante infecciones (Hernandez-Cervantes et al., 2019). Los resultados anteriores sugieren que las personas cuyas madres han fumado mariguana durante el embarazo tienen afectado de alguna manera el sistema inmunológico, por lo que potencialmente serán menos capaces de mostrar una respuesta inmunológica adaptativa ante el COVID-19.

Figura 2

Cannabinoides y SARS-CoV-2. Se ilustran las proteínas del SARS-CoV-2 y de la célula hospedera que interaccionan para el ingreso del virus a la célula. Asimismo, se ilustran los mecanismos de acción del CBD y del CBDA por medio de los cuales interfieren con el ingreso del virus a la célula y con su replicación.



Sin embargo, los derivados de la marihuana podrían disminuir la tormenta de citocinas cuando se administran con fines terapéuticos en el paciente infectado de SARS-CoV-2. El mecanismo para reducir la respuesta inflamatoria y por lo mismo la tormenta de citocinas involucra a los receptores activadores de la proliferación de los peroxisomas (PPAR). El PPAR alfa y el gamma han mostrado inhibir la respuesta inflamatoria asociada a la infección viral pulmonar, el primero de manera moderada y el segundo de manera alta (Darwish et al., 2011). La oleamida, el primer endocannabinoide descrito como inductor de sueño (Cravatt et al., 1995), activa al PPAR gamma (Dionisi et al., 2012); asimismo, el CBD activa a este receptor (Hegde et al., 2015). Se ha documentado que el CBD disminuye la expresión de la IL-6 y TNF en un modelo de daño pulmonar agudo (Ribeiro et al., 2014). Los mecanismos moleculares implicados en los efectos antiinflamatorios del CBD son múltiples e involucran a

receptores como los 5HT1A, TRPV1, GPR55, canales de sodio, entre otros (de Almeida & Devi, 2020). Estas moléculas fitocannabinoides podrían coadyuvar a disminuir la tormenta de citocinas provocada por la respuesta inmune al SARS-CoV-2.

Todos estos resultados en conjunto sugieren que, debido al poder inhibitorio de la marihuana sobre la respuesta inmunológica, su uso crónico podría propiciar condiciones que faciliten la infección por SARS-CoV-2 y que el paciente progrese a la muerte. Sin embargo, las personas infectadas por SARS-CoV-2 sin uso previo habitual de marihuana pueden beneficiarse de los efectos de sus compuestos aislados, como son el THC, el CBD, el CBDA y el CBGA, ya que estos podrían coadyuvar a reducir el ingreso del virus a las células hospederas y también interferir con el desarrollo de la tormenta de citocinas y propiciar la recuperación de los pacientes.

CONCLUSIONES

Si bien hay otras sustancias de abuso que promueven la respuesta inflamatoria y vulneran al paciente para que el SARS-CoV-2 lo infecte, sólo se ha discutido muy brevemente los riesgos que implica el consumo de marihuana. Es necesario aumentar la percepción de riesgo sobre el efecto facilitador de la marihuana para que se desarrolle la tormenta de citocinas inducida por SARS-CoV-2, ya que el usuario, si se infecta, puede tener un desenlace fatal. Así que, es deseable que la población en general reduzca -y en el mejor de los casos- detenga su consumo de marihuana, al menos mientras la pandemia continúe.

Mientras que el uso alto y frecuente de marihuana puede empeorar la generación de una tormenta de citocinas inducida por el SARS-CoV-2, sus derivados aislados con alto grado de pureza la pueden atenuar. Mejor aún, el CBD, el CBDA y CBGA posiblemente incluso aceleren la recuperación del paciente infectado al reducir la replicación del SARS-CoV-2 en el organismo.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

El presente trabajo se desarrolló con el apoyo de los donativos IN202822 e IN217221 del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA-PAPITT-UNAM) otorgados a Óscar Prospéro García y Alejandra Evelyn Ruiz-Contreras el 2022.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los apoyos que la UNAM otorga a sus académicos para investigación no implican ningún conflicto de interés, restricciones o sesgos sobre la ejecución del trabajo o la manera en la que se reporta.

REFERENCIAS

Almogi-Hazan, O., & Or, R. (2020). Cannabis, the Endocannabinoid System and Immunity—the Journey from the Bedside to the Bench and Back. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12), 4448. <https://doi.org/10.3390/ijms21124448>

Anil, S. M., Shalev, N., Vinayaka, A. C., Nadarajan, S., Namdar, D., Belausov, E., Shoval, I., Mani, K. A., Mechrez, G., & Koltai, H. (2021). Cannabis compounds exhibit anti-inflammatory activity in vitro in COVID-19-related inflammation in lung epithelial cells and pro-inflammatory activity in macrophages. *Scientific Reports*, 11(1), 1462. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81049-2>

Assiri, S. A., Althaqafi, R. M. M., Alswat, K., Alghamdi, A. A., Alomairi, N. E., Nemenqani, D. M., Ibrahim, Z. S., & Elkady, A. (2022). Post COVID-19 Vaccination-Associated Neurological Complications.

Neuropsychiatric Disease and Treatment, 18, 137-154. <https://doi.org/10.2147/ndt.s343438>

Bayazit, H., Selek, S., Karababa, I. F., Cicek, E., & Aksoy, N. (2017). Evaluation of Oxidant/Antioxidant Status and Cytokine Levels in Patients with Cannabis Use Disorder. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 15(3), 237-242. <https://doi.org/10.9758/cpn.2017.15.3.237>

Bilotta, C., Perrone, G., Adelfio, V., Spatola, G. F., Uzzo, M. L., Argo, A., & Zerbo, S. (2021). COVID-19 Vaccine-Related Thrombosis: A Systematic Review and Exploratory Analysis. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.729251>

Cravatt, B. F., Prospéro-García, Ó., Siuzdak, G., Gilula, N. B., Henriksen, S. J., Boger, D. L., & Lerner, R. A. (1995). Chemical characterization of a family of brain lipids that induce sleep. *Science*, 268(5216), 1506-1509. <https://doi.org/10.1126/science.7770779>

Darwish, I., Mubareka, S., & Liles, W. C. (2011). Immunomodulatory therapy for severe influenza. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 9(7), 807-822. <https://doi.org/10.1586/eri.11.56>

De Almeida, D. L., & Devi, L. A. (2020). Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD. *Pharmacology Research & Perspectives*, 8(6), e00682. <https://doi.org/10.1002/prp2.682>

Dionisi, M., Alexander, S. P., & Bennett, A. J. (2012). Oleamide activates peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-gamma) in vitro. *Lipids in Health and Disease*, 11(1), 51. <https://doi.org/10.1186/1476-511x-11-51>

Hegde, V. L., Singh, U. P., Nagarkatti, P. S., & Nagarkatti, M. (2015). Critical Role of Mast Cells and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma in the Induction of Myeloid-Derived Suppressor Cells by Marijuana Cannabidiol In Vivo. *The Journal of Immunology*, 194(11), 5211-5222. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401844>

Hernández-Cervantes, R., Pérez-Torres, A., Prospéro-García, Ó., & Morales Montor, J. (2019). Gestational exposure to the cannabinoid WIN 55,212-2 and its effect on the innate intestinal immune response. *Scientific Reports*, 9(1), 20340. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56653-y>

Jean-Gilles, L., Braitch, M., Latif, M. L., Aram, J., Fahey, A. J., Edwards, L. J., Robins, R. A., Tanasescu, R., Tighe, P. J., Gran, B., Showe, L. C., Alexander, S. P., Chapman, V., Kendall, D. A., & Constantinescu, C. S. (2015). Effects of pro-inflammatory cytokines on cannabinoid CB1 and CB2 receptors in immune cells. *Acta Physiologica*, 214(1), 63-74. <https://doi.org/10.1111/apha.12474>

Kaczynski, M., & Mylonakis, E. (2022). 80% of patients with COVID-19 have >=1 long-term effect at 14 to 110 d after initial symptoms. *Annals of Internal Medicine*, 175(1), JC10. <https://doi.org/10.7326/j21-0007>

Liu, X., Wang, H., Shi, S., & Xiao, J. (2021). Association between IL-6 and severe disease and mortality in COVID-19 disease: a systematic review and meta-analysis. *Postgraduate Medical Journal*, 98(1165), 871-879. <https://doi.org/10.1136/postgrad-medj-2021-139939>

Lowe, H. I., Toyang, N. J., & McLaughlin, W. (2017). Potential of Cannabidiol for the Treatment of Viral Hepatitis. *Pharmacognosy Research*, 9(1), 116-118. <https://doi.org/10.4103/0974-8490.199780>

- Mabou Tagne, A., Marino, F., Legnaro, M., Luini, A., Pacchetti, B., & Cosentino, M. (2019). A Novel Standardized Cannabis sativa L. Extract and Its Constituent Cannabidiol Inhibit Human Polymorphonuclear Leukocyte Functions. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(8) 1833. <https://doi.org/10.3390/ijms20081833>
- Mamoon, N. & Rasskin, G. (s.f.). *COVID-19 Visualizer*. Recuperado el 6 de junio 2022 de <https://www.covidvisualizer.com>
- Mancuso, P., Venturelli, F., Vicentini, M., Perilli, C., Larosa, E., Bisaccia, E., Bedeschi, E., Zerbini, A., & Rossi, P. G. (2020). Temporal profile and determinants of viral shedding and of viral clearance confirmation on nasopharyngeal swabs from SARS-CoV-2-positive subjects: a population-based prospective cohort study in Reggio Emilia, Italy. *BMJ Open*, *10*(8), e040380. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040380>
- Nareesh, G., & Guruprasad, L. (2022). Mutations in the receptor-binding domain of human SARS CoV-2 spike protein increases its affinity to bind human ACE-2 receptor. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-14. <https://doi.org/10.1080/07391102.2022.2032354>
- Nguyen, L. C., Yang, D., Nicolaescu, V., Best, T. J., Gula, H., Saxena, D., Gabbard, J. D., Chen, S. N., Ohtsuki, T., Friesen, J. B., Drayman, N., Mohamed, A., Dann, C., Silva, D., Robinson-Mailman, L., Valdespino, A., Stock, L., Suárez, E., Jones, K. A., ... Rosner, M. R. (2022). Cannabidiol inhibits SARS-CoV-2 replication through induction of the host ER stress and innate immune responses. *Science Advances*, *8*(8), eabi6110. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abi6110>
- Nguyen, L. C., Yang, D., Nicolaescu, V., Best, T. J., Ohtsuki, T., Chen, S. N., Brent, J., Drayman, N., Mohamed, A., Dann, C., Silva, D., Gula, H., Jones, K., Millis, J., Dickinson, B., Tay, S., Oakes, S., Pauli, G., Meltzer, D., Randall, G., & Rosner, M. (2021). Cannabidiol Inhibits SARS-CoV-2 Replication and Promotes the Host Innate Immune Response. *bioRxiv*. 2021.03.10.432967 <https://doi.org/10.1101/2021.03.10.432967>
- Nichols, J. M., & Kaplan, B. L. F. (2020). Immune Responses Regulated by Cannabidiol. *Cannabis Cannabinoid Research*, *5*(1), 12-31. <https://doi.org/10.1089/can.2018.0073>
- Peluso, M. J., Kelly, J. D., Lu, S., Goldberg, S. A., Davidson, M. C., Mathur, S., Durstenfeld, M. S., Spinelli, M. A., Hoh, R., Tai, V., Fehrman, E. A., Torres, L., Hernandez, Y., Williams, M. C., Arreguin, M. I., Ngo, L. H., Deswal, M., Munter, S. E., Martinez, E. O., ... Martin, J. N. (2021). Persistence, Magnitude, and Patterns of Postacute Symptoms and Quality of Life Following Onset of SARS-CoV-2 Infection: Cohort Description and Approaches for Measurement. *Open Forum Infectious Disease*, *9*(2). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab640>
- Prospéro-García, Ó., Ruiz Contreras, A. E., Ortega Gomez, A., Herrera-Solis, A., Mendez-Diaz, M. (2019). Endocannabinoids as Therapeutic Targets. *Archives of Medical Research*, *50*(8), 518-526. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2019.09.005>
- Rambaut, A., Holmes, E. C., O'Toole, A., Hill, V., McCrone, J. T., Ruis, C., du Plessis, L., & Pybus, O. G. (2020). A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nature Microbiology*, *5*(11), 1403-1407. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0770-5>
- Ribeiro, A., Almeida, V. I., Costola-de-Souza, C., Ferraz-de-Paula, V., Pinheiro, M. L., Vitoretti, L. B., Gimenes-Junior, J. A., Akamine, A. T., Crippa, J. A., Tavares-de-Lima, W., & Palermo-Neto, J. (2014). Cannabidiol improves lung function and inflammation in mice submitted to LPS-induced acute lung injury. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, *37*(1), 35-41. <https://doi.org/10.3109/08923973.2014.976794>
- Rizzo, M. D., Crawford, R. B., Bach, A., Sermet, S., Amalfitano, A., & Kaminski, N. E. (2019). Δ^9 Tetrahydrocannabinol Suppresses Monocyte-Mediated Astrocyte Production of Monocyte Chemoattractant Protein 1 and Interleukin-6 in a Toll-Like Receptor 7-Stimulated Human Coculture. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *371*(1), 191-201. <https://doi.org/10.1124/jpet.119.260661>
- Staiano, R. I., Loffredo, S., Borriello, F., Iannotti, F. A., Piscitelli, F., Orlando, P., Secondo, A., Granata, F., Lepore, M. T., Fiorelli, A., Varricchi, G., Santini, M., Triggiani, M., Di Marzo, V., & Marone, G. (2015). Human lung-resident macrophages express CB1 and CB2 receptors whose activation inhibits the release of angiogenic and lymphangiogenic factors. *Journal of Leukocyte Biology*, *99*(4), 531-540. <https://doi.org/10.1189/jlb.3hi1214-584r>
- Tisoncik, J. R., Korth, M. J., Simmons, C. P., Farrar, J., Martin, T. R., & Katze, M. G. (2012). Into the eye of the cytokine storm. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, *76*(1), 16-32. <https://doi.org/10.1128/mmr.05015-11>
- van Breemen, R. B., Muchiri, R. N., Bates, T. A., Weinstein, J. B., Leier, H. C., Farley, S., & Tafesse, F. G. (2022). Cannabinoids Block Cellular Entry of SARS-CoV-2 and the Emerging Variants. *Journal of Natural Products*, *85*(1), 176-184. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.1c00946>
- Yang, Y., Shen, C., Li, J., Yuan, J., Yang, M., Wang, F., Li, G., Li, Y., Xing, L., Peng, L., Wei, J., Cao, M., Zheng, H., Wu, W., Zou, R., Li, D., Xu, Z., Wang, H., Zhang, M., ... Liu, Y. (2020). Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *medRxiv*, 2020.03.02.20029975. <https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20029975>