

Efecto protector antiinflamatorio del cannabidiol extraído de *Cannabis sativa* L. (cáñamo) frente a infección por SARS-CoV-2: Una revisión de la literatura.

Anti-inflammatory protective effect of cannabidiol extracted from *Cannabis sativa* L. (hemp) against SARS-CoV-2 infection: A review of the literature.

Victor Franzua Ludeña-Meléndez^{1,a}, Harold Gabriel Jiménez-Álvarez^{2,a}, Danna Lidzi Laiza-Pajilla^{2,a}, Paula Namie Ishikawa-Arias^{1,a}, Ana Gricelda Gutiérrez-Guerrero^{2,a}, Leonardo Ledesma-Chavarria^{2,a}, Jorge Luis Campos-Reyna^{2,b}.

Filiación:

1 Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina, Universidad Nacional de Trujillo. La Libertad, Perú.

2 Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Trujillo. La Libertad, Perú.

a Estudiante de Medicina.

b Médico cirujano, especialista en Medicina Interna, doctor en Medicina.

ORCID:

Victor Ludeña Meléndez: <https://orcid.org/0000-0002-0991-5704>

Harold Jiménez Álvarez: <https://orcid.org/0000-0002-2384-3620>

Danna Laiza Pajilla: <https://orcid.org/0000-0002-4597-7144>

Paula Ishikawa Arias: <https://orcid.org/0000-0003-2333-1972>

Ana Gutiérrez Guerrero: <https://orcid.org/0000-0002-4066-9556>

Leonardo Ledesma Chavarria: <https://orcid.org/0000-0001-8326-9811>

Jorge Campos Reyna: <https://orcid.org/0000-0002-9694-0413>

Correspondencia:

Victor Franzua Ludeña Meléndez.

✉ T011801720@unitru.edu.pe / victorino_2710@hotmail.com

Conflictos de Interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Revisión de Pares:

Recibido: 06-12-2023

Aceptado: 16-12-2024

Citar como:

Ludeña-Meléndez V, Jiménez-Álvarez H, Laiza-Pajilla D, Ishikawa-Arias P, Gutiérrez-Guerrero A, Ledesma-Chavarria L, Campos-Reyna J. Efecto protector antiinflamatorio del cannabidiol extraído de *Cannabis sativa* L. (cáñamo) frente a infección por SARS-CoV-2: Una revisión de la literatura. Rev méd Trujillo.2024;19(4):126-132.

DOI: <https://doi.org/10.17268/rmt.2024.v19i4.5713>



© 2024. Publicado por Facultad de Medicina, UNT.

Este es un artículo de libre acceso, bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0.

DOI: <http://dx.doi.org/10.17268/rmt>

OJS: <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/>

RESUMEN

El cannabidiol (CBD) es un fitocannabinoide no psicotrópico derivado del ácido cannabidiólico y posee propiedades antiinflamatorias, analgésicas, antineoplásicas y quimiopreventivas que llegan a potenciar incluso el sistema inmunológico gracias al sistema endocannabinoide humano, y es debido a estas características que se han realizado estudios para probar su efectividad como una opción de tratamiento frente a la COVID-19, lo cual responde al objetivo médico mundial de combatir esta enfermedad desde que se convirtió en una pandemia a inicios de 2020. Se ha reportado que el CBD presenta actividad antiviral contra el coronavirus, además de reducir la expresión de la enzima ECA-2 y los niveles de citocinas proinflamatorias, lo que resulta en mejoras estructurales y funcionales de los tejidos infectados por SARS-CoV-2.

Palabras Clave: Cannabidiol, COVID-19, Sistema Inmunológico. (Fuente: DeCS BIREME).

SUMMARY

Cannabidiol (CBD) is a non-psychoactive phytocannabinoid derived from cannabidiolic acid and has anti-inflammatory, analgesic, antineoplastic, and chemopreventive properties that even enhance the immune system thanks to the human endocannabinoid system. Due to these characteristics, studies have been conducted to test its effectiveness as a treatment option against COVID-19, which meets the global medical goal of combating this disease since it became a pandemic in early 2020. CBD has been reported to have antiviral activity against the coronavirus, in addition to reducing the expression of the ACE-2 enzyme and the levels of proinflammatory cytokines, which results in structural and functional improvements of the tissues infected by SARS-CoV-2.

Key words: Cannabidiol, COVID-19, Immune System. (Source: MeSH).

INTRODUCCIÓN

Desde el año 2020 el mundo estuvo bajo la crisis originada por la pandemia por COVID-19, cuyo origen estaba asociado a una nueva variante del coronavirus, el SARS-CoV-2, y dada su rápida propagación llegó a expandirse a nivel global tomando muchas vidas. Posteriormente, gracias al trabajo de investigadores chinos, en febrero del 2020, el virus fue aislado por primera vez en el tejido pulmonar humano, detectándose de esta manera su vía de entrada y propagación [1].

A nivel inmunológico, el SARS-CoV-2 ha demostrado ser capaz de alterar la respuesta inmune innata y adquirida. Respecto a la innata, se ha evidenciado el incremento exponencial de citocinas (tormenta de citocinas) ante la infección viral, lo cual produce un cuadro hiperinflamatorio provocando daños al tejido pulmonar. Por otro lado, respecto a la respuesta inmune adquirida, la COVID-19 se caracteriza por inducir una marcada linfopenia en especial de linfocitos T CD4+, CD8+ y células NK, los cuales son esenciales para mantener una respuesta inmune adecuada [2,3].

Ante esta problemática, se buscan nuevas alternativas de tratamiento para contrarrestar los efectos que produce esta enfermedad. Una de estas es el uso de cannabis, el cual es un género de plantas que abarcan especies con propiedades medicinales como *Cannabis sativa* L. y cuyos efectos se producen esencialmente por la presencia de sus dos compuestos principales: el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD) [4,5].

El CBD carece de efectos psicotrópicos, es decir no altera procesos fisiológicos del sistema nervioso [6]; además, consta de propiedades analgésicas, antiinflamatorias, antineoplásicas y quimiopreventivas [7,8]. Incluso hay registro que su uso terapéutico puede ser efectivo como anticonvulsivo, relajante muscular, ansiolítico, antipsicótico, neuroprotector y antioxidante [7]. Así mismo, actúa inhibiendo el proceso inflamatorio debido a rutas moleculares diversas. Se ha establecido que el tratamiento con CBD es capaz de inhibir la migración de células proinflamatorias, así como limitar la producción de citocinas inflamatorias [8,9].

Estudios realizados por Ribeiro A. et al. evidenciaron una disminución en la migración leucocitaria al tejido infectado, actividad reducida de la mieloperoxidasa, baja producción de citocinas proinflamatorias, demostrando así su potente efecto antiinflamatorio [10]. Por otro lado, Wang et al. [11], llevaron a cabo un estudio aplicando extractos de *Cannabis sativa* L. con alto contenido de CBD a fin de demostrar la disminución de los niveles ECA2 y TMRSS2, ambas proteínas requeridas para la entrada de este virus a la célula. En este contexto, la presente revisión narrativa de la literatura tiene por finalidad describir el efecto protector del CBD frente a la infección por SARS-CoV-2; asimismo, poner en manifiesto los hallazgos que se han realizado en cuanto a su efecto en el tejido infectado por SARS-COV-2 y su mecanismo de acción inhibitorio de la inflamación y bloqueo de la replicación del coronavirus.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica a partir de la selección de artículos científicos mediante una búsqueda rápida en las bases de datos Science Direct, PubMed, BVS, Scopus y Scielo. Se incluyeron cartas al editor, comunicaciones breves, artículos originales, trabajos cortos, revisiones sistemáticas y pre-prints de revistas indexadas; así mismo se revisaron las referencias de los artículos incluidos para identificar

literatura adicional. Los conceptos centrales fueron validados en las plataformas virtuales de Medical Subject Headings (MeSH), para los términos en inglés, y Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), para los términos en español. En este sentido, se emplearon los términos de búsqueda: cannabidiol, cannabinoides, COVID-19, SARS-CoV-2 y sistema inmunológico en español e inglés (cannabidiol, cannabinoids, COVID-19, SARS-CoV-2, immune system). Se identificaron aproximadamente entre 70-80 artículos referidos a los temas seleccionados y publicados en estas bases de datos. Se excluyeron aquellos artículos que no guardaron relación con el tema; y, tras la evaluación del texto completo de los 71 artículos restantes, se seleccionaron 50, que fueron pertinentes para esta revisión.

CONTENIDO

Cannabidiol (CBD).

El cannabidiol (CBD) es un cannabinoide natural extraído de la planta *Cannabis sativa* L., a partir de la cual se extraen además diversos metabolitos, entre ellos compuestos flavonoides, diterpenos, triterpenos, lignanos y los cannabinoides [12]. El CBD es el segundo fitocannabinoide más abundante; no obstante, es responsable de gran parte de las funciones terapéuticas [13,14] puesto que se relaciona con los receptores del sistema endocannabinoide [15], lo que le permite adquirir propiedades analgésicas, antiinflamatorias, antineoplásicas y quimiopreventivas. Además, se registra que su uso terapéutico puede ser efectivo como anticonvulsivo, relajante muscular, ansiolítico, antipsicótico, neuroprotector y antioxidante [16].

Químicamente, el CBD es un compuesto terpenofenólico con una estructura que presenta 21 carbonos y cuya producción se puede realizar mediante métodos *in vitro* o naturales sin diferencia farmacológica entre ambos [17,18]; aunque, cabe precisar, que mediante la síntesis *in vitro* la producción de CBD es limitada. Por otro lado, en cuanto a la síntesis natural, los fitocannabinoides en general se sintetizan y almacenan mayormente en las flores femeninas del cannabis [19,20], y derivan de un precursor común llamado ácido cannabidiólico (CBDA), el cual es sintetizado por la CBDA-sintasa a partir del ácido cannabigerólico (CBGA) [17], el cual se forma por pirofosfato de geranilo y ácido olivetólico [21]. A partir del CBDA se origina el CBD mediante descarboxilaciones con exposición a fuentes lumínicas y caloríficas sin intervención de enzimas [17] (Figura 1).

El CBD constituye aproximadamente el 40% de la extracción de la planta *Cannabis sativa* L. y carece de efectos psicotrópicos, es decir no altera procesos fisiológicos del sistema nervioso [22]. En el organismo humano el CBD actúa mediante el sistema endocannabinoide, el cual incluye un grupo de proteínas lipídicas, enzimas y receptores que están involucrados en varios procesos fisiológicos. Los receptores cannabinoides 1 y 2 (CB1 y CB2) son miembros de la familia de receptores acoplados a proteínas G y precisamente son los encargados de mediar los efectos del cannabidiol. Los receptores CB1 se localizan en el sistema nervioso central y periférico, siendo predominantes en la corteza frontal, cerebelo, hipocampo y amígdala. Por otro lado, los receptores CB2 se localizan primordialmente en células inmunes, tejido linfoide y terminales periféricos de los nervios [16].

De esta manera, por medio de la regulación de neurotransmisores, el sistema endocannabinoide regula la cognición, la sensación de dolor, el apetito, la memoria, el sueño, el estado de ánimo y la función inmune,

principalmente en procesos asociados a la inflamación, entre muchos otros sistemas corporales [16,23].

SARS-Cov-2 y COVID-19.

La COVID-19 es una enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2. Este es un virus de ARN monocatenario de cadena positiva, forma parte de la familia Coronaviridae y, al infectar a los seres humanos, causa una infección respiratoria aguda acompañada de síntomas como tos, disnea, fiebre y, en casos más graves, neumonía [24-26].

El mecanismo de contagio es por vía aérea a través de gotas de Flügge o “gotículas de saliva” [27] que llegan a un nuevo huésped al estar expuesto a estornudos, tos o al hablar, lo que permite que sean inhalados, entrar en contacto con las conjuntivas oculares o terminar siendo depositadas en la mucosa oral [28]. Este virus al entrar en el sistema de un nuevo huésped busca replicarse [29].

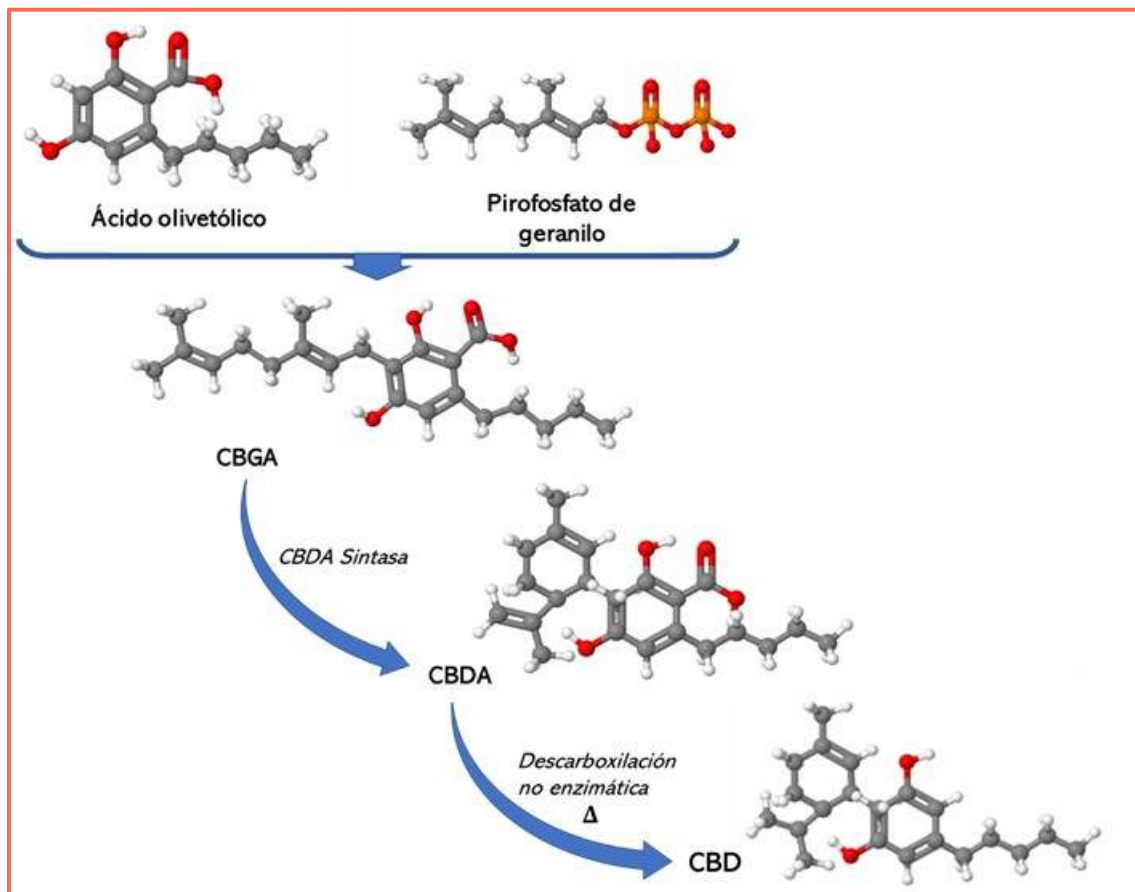


Figura 1. Síntesis del Cannabidiol (CBD) (Fuente: Elaborado por los autores)

Alrededor de 3 000 bases de ARN hacen parte del SARS-CoV-2, el mismo que utiliza las proteínas espiga, Spike o S para entrar en las células huésped y termina asociándose con un receptor con el que estas tienen mucha afinidad: la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), la cual se expresa en las células alveolares tipo II [30]. Posteriormente, la escisión de la proteína S facilita la unión con el SARS-CoV-2 [31], ya que el virus aprovecha la proteasa TMPRSS2 para su ingreso y con esto aumenta su rapidez y evita las proteínas antivirales endosomales [32]. Dentro de las células alveolares hospederas se replica y evita el sistema inmune mediante el siguiente proceso: 1) Convierte su REL (Retículo Endoplásmico Liso) en vesículas y estas recubren su propio ARN evitando su detección; 2) Usa el poro que se forma por la NSP3 (Proteína No Estructural 3) que expulsa el ARN viral hacia el citosol para su traducción [33].

Algunas proteínas S permiten la fusión con varias células; esto se consigue al activar canales iónicos facilitando la formación de una cubierta lipídica. Al hacer esto se liberan millones de viriones que se encargan de fusionarse con linfocitos evadiendo el sistema inmune; por ello, al disminuir

la cantidad de linfocitos hábiles se explicaría la linfopenia hallada en algunos casos graves de COVID-19 [34].

Entre las manifestaciones que se pueden observar en fases avanzadas de la enfermedad es el incremento agudo de las interleuquinas 1 y 6 (IL-1 y IL-6) además del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), estas dirigen una respuesta de tipo TH2 lo que sobreestimula y desregula el sistema inmune [35]. Este escenario desencadena una secreción anormal de anticuerpos no neutralizantes dada por los linfocitos B y termina provocando la activación excesiva de una respuesta Th17, resultando en una reparación tisular anómala y fibrosis [36]. Aún si no se diera la replicación viral, estos resultados terminarían en una neumonía intersticial que, en algunos casos, resultaría en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). En las últimas fases de la enfermedad, la barrera alveolo-capilar deja de ser efectiva y permite la infección de las células endoteliales pulmonares y sistémicas [20].

La histopatología asociada a la infección por SARS-CoV-2, se evidencia principalmente en los pulmones debido al daño

alveolar difuso (DAD), caracterizado por la presencia de infiltrados pulmonares bilaterales difusos. Además, el DAD presenta dos fases: La fase aguda, una semana posterior al daño alveolar, donde se puede observar membranas hialinas intraalveolares, inflamación intersticial aguda y en algunos casos trombos hialinos consecuente a una alteración en la coagulación [37,38]; y la fase organizativa, donde se evidencia

como patrón principal una proliferación celular fibroblástica; además de carencia de membranas hialinas, hiperplasia de neumocitos tipo 2, metaplasia escamosa, asimismo cabe resaltar, que también se evidencia una lesión endotelial grave [37-39] (Figura 2).

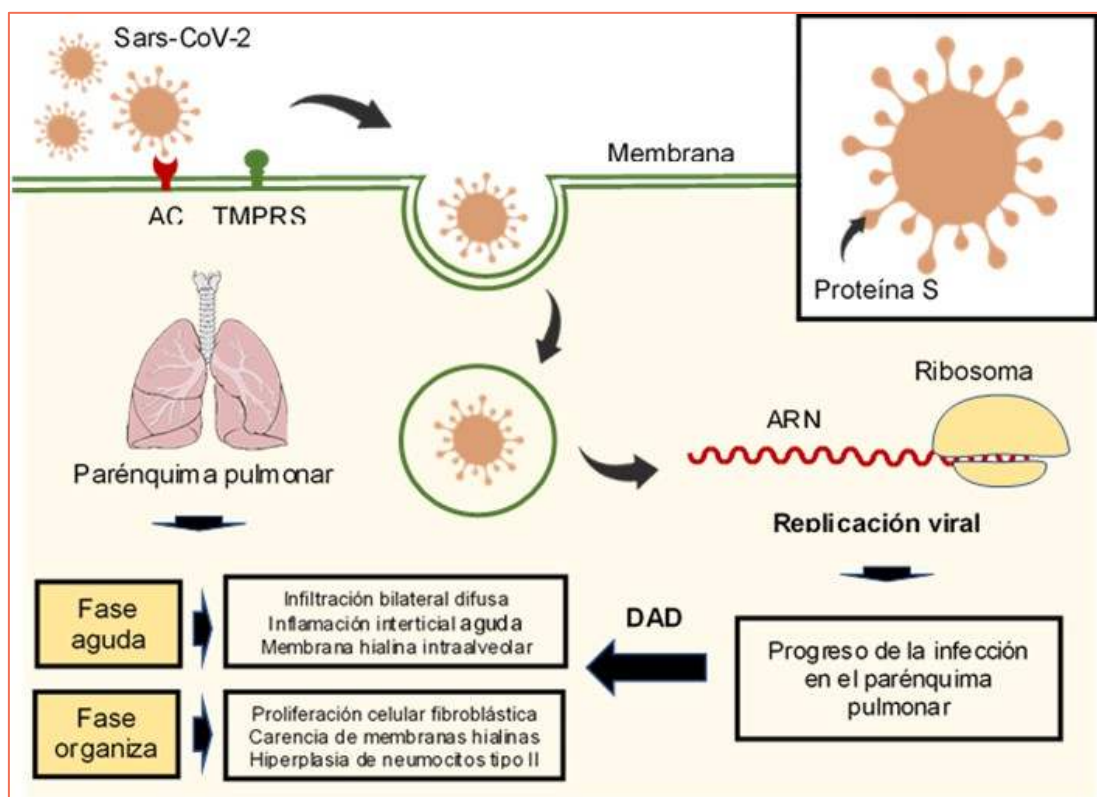


Figura 2. Proceso de infección y sus principales hallazgos histopatológicos (Fuente: Elaborado por los autores).

CBD y COVID-19.

Se han identificado importantes sinergias entre los mecanismos de infección por SARS-CoV-2 y la acción metabólica del cannabidiol (CBD), las cuales se han caracterizado esencialmente como antagonistas. Estudios preliminares establecen que una de las formas metabólicamente activas del CBD denominada 7-OH-Cannabidiol es capaz de inhibir la replicación de este virus [40]. Debido a que las rutas de infección del SARS-CoV-2 y las efectoras de CBD parecen tener puntos en común, se ha postulado que el CBD inhibe la replicación viral mediante su interacción con los receptores cannabinoide tipo 2 (en las células inmunitarias) o canales TRP (en células del tejido infectado) lo que conlleva a la reducción de la tasa de tráfico viral mediado por endosomas [41].

Esto se explica a nivel genético-molecular, puesto que se ha observado que CBD es capaz de provocar reversión de los cambios inducidos por el virus en el material genético en ribosomas de células infectadas asociado a la reducción de la expresión celular de ECA2 y proteasa TMPRSS2 a nivel transcripcional y postranscripcional [42,43]. Por otro lado, CBD activa la vía de señalización del interferón mediante STAT 1 y 2, así como la expresión de genes como OAS1. De esta manera, la activación normal de la vía del interferón no se vería afectada de manera importante por efectos supresores del SARS-CoV-2 y se induciría a la rápida degradación del ARN viral [42].

Diversos estudios han determinado que la administración de tratamientos basados en extractos de cannabidiol se asocian a la reducción de la infectividad del SARS-CoV-2 y las

variantes que han sido descubiertas hasta principios de 2022 [12,44], en este contexto, Nguyen et al. [40] lograron hallar una correlación entre el grado de pureza del extracto de CBD administrado y la inhibición de la replicación del virus (así como sus principales variantes) en células pulmonares humanas y células renales de mono, todo esto sin provocar toxicidad en los tejidos. Además, los efectos antivirales se ven potenciados por la adición sinérgica de terpeno y CBD que actúan en la viabilidad celular y actividad antiviral en fibroblastos del tejido pulmonar [45].

En la inflamación a nivel pulmonar que caracteriza a la COVID-19, el CBD ha demostrado que reduce la migración de células proinflamatorias y la expresión de ARNm codificantes de CCL2 y CCL7, lo cual limita la producción de citocinas proinflamatorias, principalmente IL-6, TNF- α y otras citocinas que participan en el desencadenamiento de la tormenta de citocinas [44,46,47] (Figura 3).

Asimismo, el CBD es capaz de inhibir la expresión del ARNm que codifica la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2), la cual constituye la principal ruta de ingreso del SARS-CoV-2 a las células [46,48]. Corpetti et al. (49), hallaron que, paralelamente a reducir la expresión de ECA2, el CBD actúa como inhibidor a nivel molecular de la ruta proinflamatoria dirigida por el factor de transcripción PPAR- γ y, por otro lado Lopes et al. (50) identificaron también que la regulación de la apelina (péptido endógeno asociado a efectos protectores en el epitelio pulmonar) está mediada por CBD, lo que conlleva a un efecto indirecto en la disminución de los efectos inflamatorios por la infección de SARS-CoV-2.

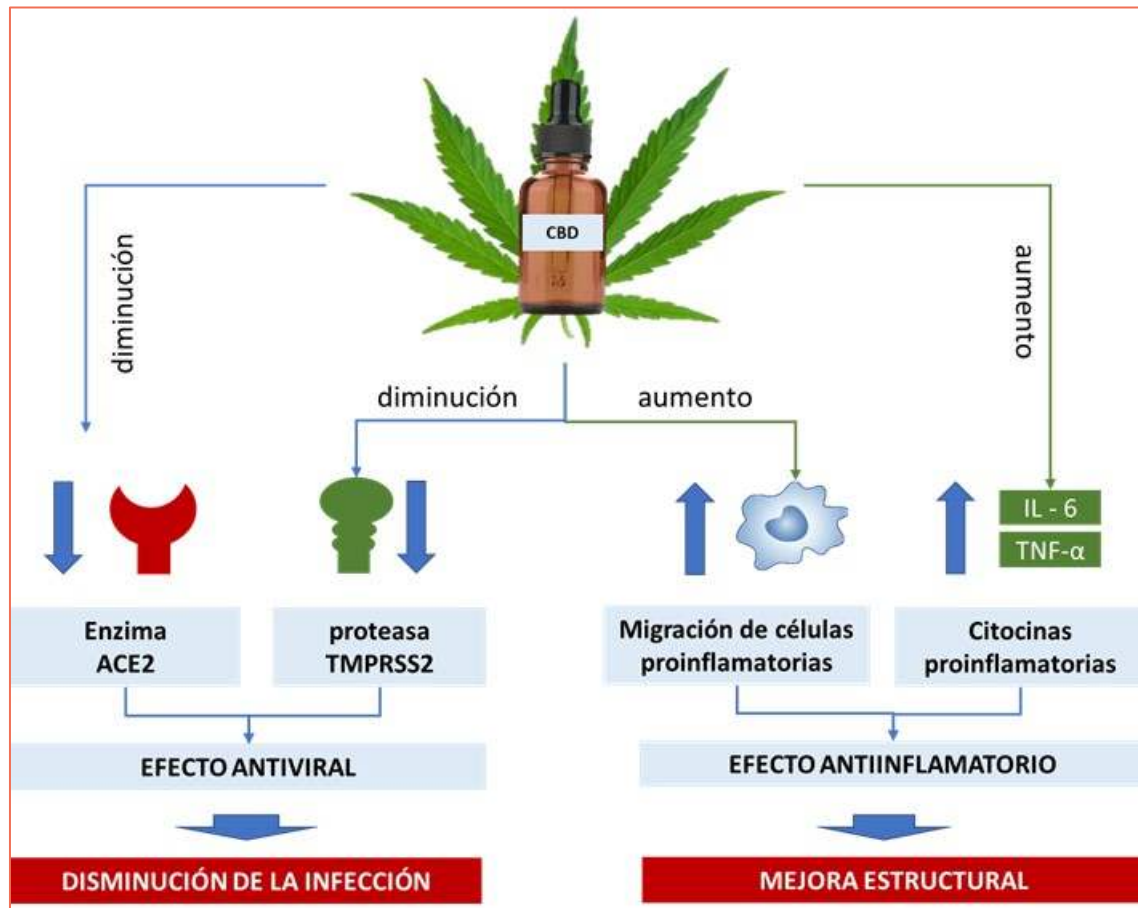


Figura 3. Efecto antiviral y antiinflamatorio del CBD (Fuente: Elaborado por los autores).

CONCLUSIONES

El cannabidiol (CBD) es el segundo fitocannabinoide más abundante extraído del *Cannabis sativa* L.; tiene múltiples efectos terapéuticos, pero no psicoactivos. Asimismo, actúa sobre los receptores CB1 y CB2 que se encuentran predominantemente en el sistema nervioso central y células inmunitarias, entre otros receptores como 5-HT_{1A/2A/3A} serotoninérgicos y TRPV1-2 vanilloides.

La COVID-19 es una enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 que se contagia mediante microgotas por vía aérea hasta ingresar a la mucosa respiratoria y asociarse con la célula huésped mediante la proteína S con ayuda de la proteasa TMPRSS2, para finalmente asociarse a células con mayor afinidad a ECA2 como las células alveolares tipo 2, lo que ocasiona infección respiratoria aguda acompañada de tos, disnea, fiebre y en casos más graves neumonía.

El CBD tiene un efecto protector de tipo antiinflamatorio frente a la infección por SARS-CoV-2 ya que evita el proceso inflamatorio al interactuar con receptores CB2 o canales TRP, reducir la expresión celular de ECA2 y proteasa TMPRSS2 (lo cual reduce la replicación viral), y regular la apelina, lo cual permite reducir la migración y producción de células proinflamatorias y aumentar la expresión de enzimas antiinflamatorias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020;14(2):185–92.
- [2] De León D. J, Pareja C. A, Aguilar R. P, Enriquez V. Y, Quiroz C. C, Valencia A. E. SARS-CoV-2 y sistema inmune: una batalla de titanes. *Horiz Med (Barcelona)*. 2020;20(2): e1209.
- [3] Lozada-Requena I, Núñez-Ponce C. COVID-19: respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020;37(2):312–9.
- [4] Boyaji S, Merkow J, Elman RNM, Kaye AD, Yong RJ, Urman RD. The Role of Cannabidiol (CBD) in Chronic Pain Management: An Assessment of Current Evidence. *Curr Pain Headache Rep*. 2020;24(2):4.
- [5] Vučković S, Srebro D, Vujović S. K, Vučetić Č, Prostran M. Cannabinoids and pain: New insights from old molecules. *Front Pharmacol*. 2018;9(1259):1–19.
- [6] Campos AC, Araújo M. F, Villela G. F, Del Bel EA, Silveira G. F. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philos Trans R Soc L B Biol Sci*. 2012;367(1607):3364–78.
- [7] National Center for Biotechnology Information. Cannabidiol [Internet]. Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. 2021 [citado 15 Feb 2022]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cannabidiol>.
- [8] Khodadadi H, Salles ÉL, Jarrahi A, Chibane F, Costigliola V, Yu JC, et al. Cannabidiol Modulates Cytokine Storm in Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by Simulated Viral Infection Using Synthetic RNA. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2020;5(3):197–201.
- [9] Anil SM, Shalev N, Vinayaka AC, Nadarajan S, Namdar D, Belausov E, et al. Cannabis compounds exhibit anti-inflammatory activity in vitro in COVID-19-related inflammation in lung epithelial cells and pro-inflammatory activity in macrophages. *Sci Rep*. 2021;11(1462).
- [10] Ribeiro A, Almeida VI, Costola-de-Souza C, Ferraz-de-Paula V, Pinheiro ML, Vitoretto LB, et al. Cannabidiol improves lung function and inflammation in mice submitted to LPS-induced acute lung injury. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2015;37(1):35–41.

- [11] Wang B, Kovalchuk A, Li D, Rodriguez-Juarez R, Ilnytsky Y, Kovalchuk I, et al. In search of preventive strategies: novel high-CBD Cannabis sativa extracts modulate ACE2 expression in COVID-19 gateway tissues. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(22):22425–40.
- [12] Van Breemen RB, Muchiri RN, Bates TA, Weinstein JB, Leier HC, Farley S, et al. Cannabinoids Block Cellular Entry of SARS-CoV-2 and the Emerging Variants. *J Nat Prod*. 2022;85(1):176–84.
- [13] Sulcova A. Pharmacodynamics of cannabinoids. *Arch Pharm Pharma Sci*. 2019;3:011-018.
- [14] Meissner H, Cascella M. Cannabidiol (CBD). *StatPearls [Internet]*. 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556048/>.
- [15] Shahbazi F, Grandi V, Banerjee A, Tran J. Cannabinoids and Cannabinoid Receptors: The Story so Far. *iScience [Internet]*. 2020; 23 (7): 1-22. Disponible en: [https://www.cell.com/iscience/pdf/S2589-0042\(20\)30488-0.pdf](https://www.cell.com/iscience/pdf/S2589-0042(20)30488-0.pdf).
- [16] National Center for Biotechnology Information. Cannabidiol [Internet]. *Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov*. 2021. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cannabidiol>.
- [17] Organization WHO. Cannabidiol (CBD) Critical Review [Internet]. Geneva; 2018 [citado 15 Feb 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/WHOCBDReportMay2018-2.pdf>.
- [18] Maguire R, Wilkinson D, England T, O'Sullivan S. The pharmacological effects of Plant-derived versus Synthetic Cannabidiol in human cell lines. *Med Cannabis Cannabinoids [Internet]*. 2021 [citado 12 Abr 2022];4(2):86-96. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8832208/>.
- [19] Walsh K, McKinney A, Holmes A. Minor Cannabinoids: Biosynthesis, Molecular Pharmacology and Potential Therapeutic Uses. *Front Pharmacol*. 2021;12:777804. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.777804/full>.
- [20] Legare C, Raup-Konsavage W, Vrana K. Therapeutic potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. *Pharmacology*. 2022;107:131-149.
- [21] Jaffal SM, Abbas MA. TRP channels in COVID-19 disease: Potential targets for prevention and treatment. *Chem Biol Interact [Internet]*. 2021;345(109567). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8217345/>.
- [22] Campos, AC, Moreira, FA, Gomes, FV, Del Bel, EA y Guimarães, FS. Múltiples mecanismos implicados en el potencial terapéutico de amplio espectro del cannabidiol en trastornos psiquiátricos. *Transacciones filosóficas de la Royal Society of London. Serie B, Ciencias biológicas [Internet]*. 2021; 367 (1607): 3364–3378. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3481531/>.
- [23] Boggs DL, Nguyen JD, Morgenson D, Taffe MA, Ranganathan M. Clinical and Preclinical Evidence for Functional Interactions of Cannabidiol and Δ^9 -Tetrahydrocannabinol. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(1):142–54.
- [24] Bedoya-Sommerkamp M, Medina-Ranilla J, Chau-Rodríguez V, Li-Soldevilla R, Vera-Albújar Á, García P. Variantes del SARS-CoV-2: epidemiología, fisiopatología e importancia de las vacunas. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2021; 38(3): 442-51.
- [25] Alvarado I, Bandera J, Carreto L, Pavón G, Alejandro A. Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2. *Rev Latin Infect Pediatr*. 2021; 33(1): 5-9.
- [26] Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci*. 2020; 16 (10): 1686-1697.
- [27] Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020; 7(1): 11.
- [28] Alves AL, Quispe AA, Ávila AH, Valdivia AC, Chino JM, Vera OC. Breve historia y Fisiopatología del COVID-19. *Cuad. - Hosp. Clín*. 2020; 61(1): 77-86.
- [29] López-Pérez GT, Ramírez-Sandoval MP, Torres-Altamirano MS. Fisiopatología del daño multiorgánico en la infección por SARS-CoV-2. *Acta Pediatr Mex*. 2020; 41(1):27-41.
- [30] Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, Su X, Cao B. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020; 395(10235), 1517–20.
- [31] Xia S, Zhu Y, Liu M, Lan Q, Xu W, Wu Y, et al. Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(7):765-7.
- [32] Wolff G, Limpens RWAL, Zevenhoven-Dobbe JC, Laugks U, Zheng S, de Jong AWM, et al. A molecular pore spans the double membrane of the coronavirus replication organelle. *Science [Internet]*. 2020;369(6509):1395-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32763915/>.
- [33] Thoms M, Buschauer R, Ameismeier M, Koepke L, Denk T, Hirschenberger M, et al. Structural basis for translational shutdown and immune evasion by the Nsp1 protein of SARS-CoV-2. *Science*. 2020;369(6508):1249-55.
- [34] Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 2020;181(5):1036-1045.
- [35] Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20(6): 1-12.
- [36] Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8.
- [37] Angeles Montero-Fernandez M, Pardo-Garcia R. Histopathology features of the lung in COVID-19 patients. *Diagnostic Histopathol*. 2021; 27(3): 123–7.
- [38] Von der Thüsen J, van der Eerden M. Histopathology and genetic susceptibility in COVID-19 pneumonia. *Eur J Clin Invest*. 2020; 50(7):e13259.
- [39] Fassan M, Mescoli C, Sbaraglia M, Guzzardo V, Russo FP, Fabris R, et al. Liver histopathology in COVID-19 patients: A mono-Institutional series of liver biopsies and autopsy specimens. *Pathol - Res Pract [Internet]*. 2021;221:153451. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0344033821001126>.
- [40] Nguyen LC, Yang D, Nicolaescu V, Best TJ, Ohtsuki T, Chen S-N, et al. Cannabidiol Inhibits SARSCoV-2 Replication and Promotes the Host Innate Immune Response. *bioRxiv (prePrints) [Internet]*. 2021 [citado 31 May 2022];1–15. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.03.10.432967>.
- [41] Raj V, Park JG, Cho K, Choi P, Kim T, Ham J, et al. Assessment of antiviral potencies of cannabinoids against SARS-CoV-2 using computational and in vitro approaches. *Int J Biol Macromol*. 2021; 168:474–85.
- [42] Deshmukh V, Motwani R, Kumar A, Kumari C, Raza K. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review. *J Clin Pathol*. 2021;74(2):76–83.
- [43] Wang B, Li D, Fiselier A, Kovalchuk I, Kovalchuk O. New AKT-dependent mechanisms of anti-COVID-19 action of high-CBD Cannabis sativa extracts. *Cell Death Discov*. 2022;8(1):110.
- [44] Santos S, Barata P, Chamier A, Lehmann I, Rodrigues S, Melosini MM, et al. Cannabidiol and Terpene Formulation Reducing SARS-CoV-2 Infectivity Tackling a Therapeutic Strategy. *Front Immunol*. 2022; 13:841459.
- [45] Chatow L, Nudel A, Neshet I, Hemo DH, Rozenberg P, Voropaev H, et al. In vitro evaluation of the activity of terpenes and cannabidiol against human coronavirus E229. *Life*. 2021;11(4):290.
- [46] Khodadadi H, Salles ÉL, Jarrahi A, Chibane F, Costigliola V, Yu JC, et al. Cannabidiol Modulates Cytokine Storm in Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by Simulated Viral Infection Using Synthetic RNA. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2020;5(3):197–201.
- [47] Kovalchuk A, Wang B, Li D, Rodriguez-Juarez R, Ilnytsky S, Kovalchuk I, et al. Fighting the Storm: Could Novel Anti-Tnf α and Anti-IL-6 C. Sativa Cultivars Tame Cytokine Storm in COVID-19? *Aging (Albany NY)*. 2021;13(2):1571–90.
- [48] Anil SM, Shalev N, Vinayaka AC, Nadarajan S, Namdar D, Belausov E, et al. Cannabis compounds exhibit anti-inflammatory activity in vitro in COVID-19-related inflammation in lung epithelial cells and pro-inflammatory activity in macrophages. *Sci Rep*. 2021;11(1462).

- [49] Corpetti C, Del Re A, Seguella L, Palenca I, Rurgo S, De Conno B, et al. Cannabidiol inhibits SARS-Cov-2 spike (S) protein-induced cytotoxicity and inflammation through a PPAR γ -dependent TLR4/NLRP3/Caspase-1 signaling suppression in Caco-2 cell line. *Phytother Res.* 2021;35(12):6893-6903.
- [50] Lopes S. É, Khodadadi H, Jarrahi A, Ahluwalia M, Paffaro VA, Costigliola V, et al. Cannabidiol (CBD) modulation of apelin in acute respiratory distress syndrome. *J Cell Mol Med [Internet].* 2020;24(21):12869–72. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jcmm.15883>.