



Vol. 71 • Núm. 6

Noviembre-Diciembre • 2017

pp 507-513

Recibido: 30/08/2017

Aceptado: 25/10/2017

Artículo de investigación

Alteraciones inmunológicas en pacientes con esquizofrenia y consumo de *Cannabis*

Damián Pantoja-Villagómez*

* Adscrito a la Subsección de Psiquiatría de Hombres, Hospital Central Militar, Secretaría de la Defensa Nacional.

Instituto Nacional de Psiquiatría «Dr. Ramón de la Fuente Muñiz».

RESUMEN

Introducción: La esquizofrenia es un desorden mental crónico y degenerativo. Existe evidencia de neuroinflamación en la esquizofrenia. El A9-THC modula el equilibrio Th-1/Th-2 e inhibe la producción de citocinas, quimosinas y la migración de células inflamatorias. **Objetivo:** Evaluar y comparar la respuesta inmunológica de pacientes con esquizofrenia con y sin consumo de *Cannabis* mediante las escalas PANSS, FACT-Sz y poblaciones linfocitarias. **Material y métodos:** Pacientes que acudieron al INPRFM de abril a noviembre de 2016. La muestra se conformó con 23 pacientes con esquizofrenia divididos en aquellos con y sin consumo de *Cannabis*. **Resultados:** La edad promedio fue 33.7 años. El 100% fueron solteros, en tratamiento con risperidona u olanzapina, con una media de tratamiento de 26.96 semanas, con una dosis media de 145.65 mg equivalentes de clorpromazina, una media de 18.26 hrs desde su último consumo, tiempo total de consumo: 169.57 semanas. Los pacientes obtuvieron una media en la escala PANSS total de 103.4 y un FACT-Sz de 65.2, sin diferencias significativas. En el recuento linfocitario se observaron diferencias significativas en los linfocitos T CD3+CD8+ y células NK. **Conclusiones:** Los pacientes presentan una disminución en los linfocitos T CD4+CD8+ y un aumento en las células NK; es habitual el consumo de otras sustancias, comorbilidades psiquiátricas y médicas.

Palabras clave: Esquizofrenia, *Cannabis* y sistema inmune, psicosis y *Cannabis*, *Cannabis* y el sistema inmune en la psicosis.

Immunological alterations in patients with schizophrenia and Cannabis use

ABSTRACT

Introduction: Schizophrenia is a chronic and degenerative mental disorder. There is evidence of neuroinflammation in schizophrenia. A9-THC modulates the Th-1/Th-2 balance, inhibits the production of cytokines, chymosins, and the migration of inflammatory cells. **Objective:** To evaluate and compare the immunological response of patients with schizophrenia with and without Cannabis use through PANSS, FACT-Sz and lymphocyte populations. **Material and methods:** Patients who attended the INPRFM from April to November 2016. The sample consisted of 23 patients with schizophrenia divided into those with and without Cannabis use. **Results:** The average age was 33.7 years; 100% were single, on treatment with risperidone or olanzapine, with an average treatment of 26.96 weeks; the mean dose was 145.65 mg equivalent of chlorpromazine; there was an average of 18.26 hrs from their last consumption; their total time of consumption was 169.57 weeks. The patients had a mean of the total PANSS score of 103.4, and a FACT-Sz, of 65.2, with no significant differences. Significant differences were observed in lymphocyte counts in CD3 + CD8 + T lymphocytes and NK cells. **Conclusions:** Patients present a decrease in CD4 + CD8 + T lymphocytes and an increase in NK cells; the use of other substances, psychiatric and medical co-morbidities are common.

Key words: Schizophrenia, Cannabis and immune system, psychosis and Cannabis, Cannabis and the immune system in psychosis.

Introducción

La esquizofrenia es un desorden mental crónico y degenerativo de psicopatología variable.¹⁻⁴ Inicia típicamente en la adolescencia tardía o en la adultez temprana. Es

una enfermedad con factores variables que en conjunto, o de manera individual, causan una desregulación en la función de los receptores de NMDA, un estado proinflamatorio.⁵⁻⁸ La prevalencia de la esquizofrenia a lo largo de la vida es alrededor del 1%.

La inflamación en el SNC tiene un papel dual: neuroprotección o neurotoxicidad.⁷ El sistema inmunológico es considerado parte importante de la fisiopatología de la esquizofrenia, siendo uno de los tres factores primordiales.

En general, las citocinas proinflamatorias parecen estar aumentadas en el plasma de pacientes con esquizofrenia comparados con controles sanos.⁸ Existe evidencia que puntualiza la importancia de la neuroinflamación y la inmunogenética en la esquizofrenia, caracterizada por concentraciones elevadas de varias citocinas proinflamatorias.^{1,8-12}

Las personas con esquizofrenia tienen un alto riesgo de abuso de *Cannabis*; sin embargo, contrasta que el consumo de *Cannabis* no parece ser suficiente ni causa necesaria para la psicosis. Además, el abuso de *Cannabis* se ha propuesto como un precipitante de episodios psicóticos en personas con esquizofrenia.¹³⁻¹⁸

Los cannabinoides son diversos compuestos químicos que pueden unirse a los receptores de sistema endocannabinoide. Estos pueden ser los endocannabinoides, fitocannabinoides y cannabinoides sintéticos. El cannabinoide más conocido es 9-tetrahidrocannabinol (9-THC), el principal constituyente de la *Cannabis*.¹⁹⁻²⁴ Todos ellos actúan sobre los dos receptores principales del sistema endocannabinoide, receptores CB1 y CB2.²⁵⁻²⁸ Cada agonista cannabinoide endógeno tiene una afinidad diferente por los receptores; éstos se expresan en las neuronas centrales, periféricas y en algunas células no neuronales. Se distribuyen densamente en la corteza cerebral, hipocampo, caudado, putamen, *substantia nigra pars reticulata*, *globus pallidus*, el núcleo entopeduncular y el cerebelo, así como en otras áreas del cerebro y la médula espinal.^{24,29-32}

La expresión de los receptores de cannabinoides es diferente en cada célula del sistema inmune. Se expresan desde el más abundante al menos extenso en las células B, *natural killer* (NK), monocitos, neutrófilos, leucocitos CD8 y leucocitos CD4. El nivel de expresión también depende de la estimulación inmunitaria y el estado de activación de la célula.^{30,33,34} El A9-THC puede modular el equilibrio Th-1/Th-2 mediante la mejora de los linfocitos Th-2 y la supresión de la respuesta inmune de los linfocitos Th-1.^{19,30,35,36}

El diagnóstico de la esquizofrenia y el consumo de *Cannabis* se realiza de acuerdo al *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*.² El diagnóstico se apoya en escalas clínicas; la

escala de síntomas positivos y negativos (*Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS) evalúa los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia y la psicopatología general desde un punto de vista dimensional y categorial.² La escala FACT-SZ (evaluación funcional para el tratamiento exhaustivo de la esquizofrenia) valora el funcionamiento psicosocial de los pacientes.³⁷

Objetivo general

Se evaluó y comparó la respuesta inmunológica de pacientes con esquizofrenia con y sin trastorno relacionado con el consumo de *Cannabis* y se correlacionaron los resultados con las escalas clínicas PANSS, FACT-Sz y poblaciones linfocitarias.

Objetivos específicos

- Se determinaron por citometría de flujo los porcentajes de las poblaciones linfocitarias de sangre periférica y se compararon sus valores en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y el trastorno relacionado con el consumo de *Cannabis*.
- Se evaluó el grado de respuesta al tratamiento en pacientes con esquizofrenia a través de la aplicación de los siguientes instrumentos: PANSS y FACT-Sz (definición del fenotipo de respuesta).

Material y métodos

Este estudio presenta las características de ser comparativo, tipo transversal, contrastando las diferencias clínicas entre los pacientes con esquizofrenia con consumo de *Cannabis* y aquéllos sin dicho consumo.

Se incluyeron todos los pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia y consumo de *Cannabis* que cumplieron los criterios de inclusión, que acudieron a la clínica de esquizofrenia del Instituto Nacional de Psiquiatría «Dr. Ramón de la Fuente Muñiz» (INPRFM) durante el periodo de abril a noviembre de 2016 y que aceptaron participar en el estudio.

La muestra se conformó con n = 23 pacientes, los cuales se dividieron en dos grupos: grupo «1», con 10 pacientes que contaban con diagnóstico de esquizofrenia y consumo de *Cannabis* de forma comórbido, y el grupo «2», con 13 pacientes que contaban con diagnóstico de esquizofrenia sin consumo comórbido de *Cannabis*.

Criterios de inclusión

Pacientes que:

- Tuvieron una edad entre 18 y 55 años, de ambos géneros y que presentaron criterios del DSM-5 para esquizofrenia.
- Cumplieron los criterios diagnósticos para trastorno relacionado con el consumo de *Cannabis* de acuerdo al DSM-5.
- Aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado.
- Estaban bajo tratamiento farmacológico con risperidona u olanzapina.
- Consumieron *Cannabis* en los últimos tres meses.

Criterios de exclusión

Pacientes que:

- Rechazaron su colaboración en el estudio y no firmaron el consentimiento informado.
- Presentaron alteración en el estado de conciencia.
- Contaban con diagnóstico clínico de discapacidad intelectual.
- Se encontraban en estado de embarazo al momento del estudio.
- Cursaban con cualquier proceso infeccioso, activo o crónico.
- Presentaban cualquier tipo de hipersensibilidad, enfermedad autoinmunitaria, tratamiento inmunomodulador.
- Con enfermedad hematológica maligna.
- Una vez iniciada la entrevista decidieron ya no participar.

Criterios de eliminación

Pacientes que:

- Tuvieron una muestra sanguínea insuficiente para realizar las determinaciones del estudio.
- Decidieron suspender su participación en el estudio en cualquier momento del mismo.
- No desearon continuar con el estudio y retiraron su consentimiento informado.
- Fallecieron durante el transcurso del estudio.

Evaluación clínica

Todos los pacientes que participaron en el estudio fueron evaluados de acuerdo a los criterios establecidos

por las guías clínicas por médicos psiquiatras adscritos al INPRFM. Para ello, los médicos aplicaron las escalas para los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia (*Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS), FACT-Sz en una sola ocasión al inicio del estudio.

Obtención de la muestra

La obtención de la muestra de sangre periférica se realizó por punción venosa humeral en el antebrazo por el personal capacitado del laboratorio clínico del INPRFM. Se colectaron 25 mL de sangre venosa utilizando un tubo con EDTA (Venoject® núm. cat. VT-030STK), dos tubos con heparina de sodio (BD Vacutainer® núm. cat. 367878) y un tubo con activador de coágulo y gel separador (BD Vacutainer® núm. cat. 367988).

Obtención del suero

Para la obtención del suero se utilizó la muestra en el tubo con activador de coágulo y gel separador. El tubo se centrifugó a $1125 \times g$ a $4^\circ C$ por 15 minutos. El suero se dividió en tubos de 100 μL y se congeló a $-80^\circ C$ para su posterior uso.

La determinación de poblaciones celulares se realizó en un tiempo no mayor a tres horas con la muestra sanguínea colectada en el tubo con EDTA con el kit Simultest IMK-Lymphocyte (núm. cat. 340182). Se tomaron 30 μL de sangre homogeneizada del tubo y se depositó esta cantidad en siete tubos Eppendorff de 1.5 mL con números del cero al seis. A cada tubo se le agregaron 3.5 μL de un vial de anticuerpos marcados de la A a la F, excepto al tubo cero. Se incubaron durante 15 a 30 minutos y se agregaron 800 μL de solución de lisis de eritrocitos a cada tubo. Se incubaron 10 minutos a temperatura ambiente, se centrifugaron a $500 \times g$, se decantaron y se agregó 1 mL de PBS. Finalmente, se centrifugaron cinco minutos a $500 \times g$, se decantaron y se agregaron 500 μL de paraformaldehído al 1%. La adquisición se realizó en el citómetro FACS Aria III con el programa informático FACS Diva V. 6.1.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos se analizaron utilizando el programa IBM SPSS Statistics 24.0 (Estados Unidos). Se realizaron pruebas de tendencia central y se determinaron media y desviación estándar.

Para las variables clínicas y demográficas se usaron porcentajes. Se empleó la prueba chi cuadrada (χ^2)

para contrastes categóricos y la prueba t de Student para análisis de variables continuas.

Resultados

Se estudió un total de 23 pacientes de la Clínica de Esquizofrenia del Instituto Nacional de Psiquiatría «Dr. Ramón de la Fuente» que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. En la muestra total encontramos 17 hombres (73.9%) y seis mujeres (26.1%) (Figura 1), con una edad promedio de 33.7 ± 11.51 años, siendo predominante el grupo de pacientes con edades entre 21 y 37 años ($n = 10$), seguido de los grupos de 31 a 36 años ($n = 5$), 41 a 49 años ($n = 4$), 53 a 54 años ($n = 3$) y 19 años ($n = 1$).

Esta muestra se dividió en dos grandes grupos:

Grupo 1: pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y consumo de *Cannabis* ($n = 10$), lo que correspondió al 43.5% de la muestra total. Según el género, ocho fueron hombres (80%) y dos mujeres (20%), con una edad promedio de 33.7 años.

Grupo 2: pacientes con diagnóstico de esquizofrenia sin consumo de *Cannabis* ($n = 13$), lo que correspondió al 56.5% de la muestra total. Según el género, seis fueron mujeres (46.1%) y siete hombres (53.9%), con una edad promedio de 33.6 años.

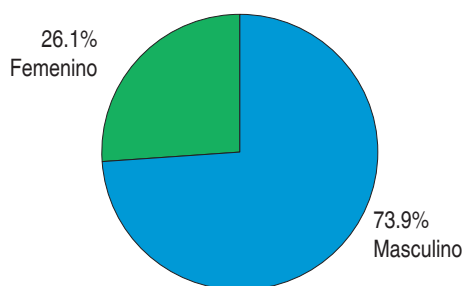


Figura 1. Distribución de la población por sexo ($n = 23$).

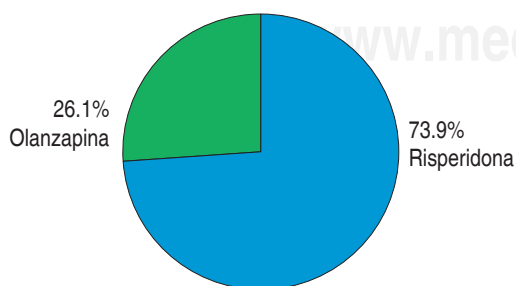


Figura 2. Distribución de la población según el antipsicótico ($n = 23$).

Ambos grupos se encontraban en tratamiento con risperidona, 73.9% ($n = 17$), u olanzapina, 26.1% ($n = 6$), al momento de la toma de la muestra (Figura 2).

En el grupo 1, al momento de la toma de la muestra se encontraban tomando risperidona ($n = 8$) u olanzapina ($n = 2$), con una duración media del tratamiento de 26.96 ± 39.93 semanas, con una dosis media de 145.65 mg en dosis equivalente de clorpromazina ± 113.73 mg de clorpromazina (Figura 3).

En relación con el consumo de *Cannabis*, los pacientes tenían una media de 18.26 horas desde el último consumo hasta la toma de muestra ± 29.564 horas, con un tiempo total de consumo de 169.57 semanas en promedio ± 220.74 semanas (Cuadro 1).

De acuerdo a las características clínicas de los pacientes con y sin consumo de *Cannabis*, se observa que la edad media es de 33.7 años ± 11.51 años, dichos pacientes obtuvieron una media en la escala PANSS de síntomas positivos de 32.8 ± 7.5 , seguidos de los síntomas negativos, con 26 ± 5.1 ; síntomas cognitivos, 21.5 ± 4.4 ; síntomas depresivos, 11.4 ± 3.5 ; síntomas de excitabilidad, 10.7 ± 1.89 . Obtuvieron una evaluación media de la escala PANSS total

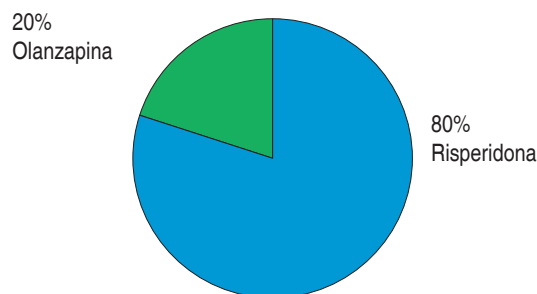


Figura 3. Distribución de la población con consumo de *Cannabis* y tipo de antipsicótico ($n = 10$).

Cuadro 1. Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia más consumo de *Cannabis*.

Pacientes con consumo y tratamiento ($n = 10$)		
	Media	DE
Duración del tratamiento (sem.)	26.96	39.93
Dosis equivalentes (CLZ)	145.65	113.73
Último consumo (horas)	18.26	29.564
Tiempo total de consumo (sem.)	169.57	220.74

de 103.4 ± 12.77 ; en dicha escala no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

De acuerdo con la escala FACT-Sz, los grupos obtuvieron una media de 65.2 ± 6.05 , sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas en cada grupo.

En relación con el recuento de linfocitos en ambos grupos, se observó que existen diferencias significativas al aplicar la prueba t de Student a linfocitos T CD3+CD8+ medidos en (%) con $t = 2.184$, $gl = 21$, $p = 0.04$, así como en la cantidad de dichas células por mililitro, $t = 2.055$, $gl = 21$, $p = 0.053$. De igual manera, se observaron diferencias significativas en las células *natural killer*, tanto en porcentaje, $t = -2.517$, $gl = 21$, $p = 0.02$, como en número de células por mililitro, $t = -2.654$, $gl = 21$, $p = 0.015$ (Cuadro 2).

Conclusiones

El consumo de *Cannabis* en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia puede propiciar una disminución en los linfocitos T CD4+CD8+, tanto en el número total de células como en su porcentaje, y un aumento hacia la inmunidad de las células *natural killer*; de igual forma, existen diversos factores de confusión como el tabaquismo, el consumo de otras sustancias y el estrés, que deben tenerse en cuenta. Además, es habitual que los pacientes diagnosticados con esquizofrenia cursen con otras comorbilidades psiquiátricas o médicas, que dificultan separar los grupos exclusivamente con algún tipo de fármaco o característica clínica en particular y problematiza enormemente la captación de una muestra lo suficientemente estandarizada que permita hacer comparaciones precisas entre los

Cuadro 2. Comparación de las características clínicas de los pacientes con y sin consumo de Cannabis.

	Consumo y tratamiento		Sin consumo, sin Tx		Estadísticos		
	Media	Desv. Estand.	Media	Desv. Estand.	t	gl	p
Edad (años)	33.7	11.51	33.69	12.3	-0.002	21	0.999
PANSS positivos	32.8	7.5	33.62	7.25	0.263	21	0.795
PANSS negativos	26	5.1	25.62	7.03	-0.146	21	0.886
PANSS cognitivos	21.5	4.4	22.62	3.81	0.648	21	0.524
PANSS excitabilidad	10.7	1.89	11.15	2.85	0.434	21	0.669
PANSS depresivos	11.4	3.5	12.23	1.79	0.685	21	0.506
PANSS total	103.4	12.77	105.23	14.74	0.312	21	0.758
Fact-Sz	65.2	6.05	66.54	7.47	0.461	21	0.649
Número de leucocitos totales (10^3)	7.16	1.6	6.89	1.36	-0.439	21	0.665
Linfocitos B (%)	2.5	0.94	3.39	1.56	1.592	21	0.126
Linfocitos B (Cel./mL)	176.81	66.6	224	88.66	1.403	21	0.175
Linfocitos T (%)	15.5	3.51	18.72	8.66	1.103	21	0.283
Linfocitos T (Cel./mL)	1111.45	333.55	1219.52	426.36	0.66	21	0.516
Linfocitos T CD3+CD4+ (%)	9.74	1.44	12.62	6.22	1.618	21	0.129
Linfocitos T CD3+CD4+ (Cel./mL)	700.58	191.43	823.63	305.54	1.113	21	0.278
Linfocitos T CD3+CD8+ (%)	4.52	1.6	6.48	2.46	2.184	21	0.04
Linfocitos T CD3+CD8+ (Cel./mL)	320.76	107.16	428.8	136.84	2.055	21	0.053
NK (%)	4.53	1.77	3	1.13	-2.517	21	0.02
NK (Cel./mL)	317.12	126.57	204.1	76.93	-2.654	21	0.015
Monocitos (%)	5.91	1.76	5.44	1.52	-0.678	21	0.505
Monocitos (Cel./mL)	423.07	159.98	372.73	120.98	-0.861	21	0.399

pacientes que consumen *Cannabis* y aquéllos que se encuentran sin consumo y sin otras comorbilidades. Por lo tanto, se requiere que se continúe investigando con un número mayor de pacientes que nos permitan encontrar la asociación que existe entre el consumo de *Cannabis*, la esquizofrenia y el sistema inmune, haga posible el desarrollo de mejores tratamientos y mejore el abordaje clínico de este tipo de pacientes con este tipo de comorbilidad.

REFERENCIAS

- Ellman LM, Deicken RF, Vinogradov S, Kremen WS, Poole JH, Kern DM et al. Structural brain alterations in schizophrenia following fetal exposure to the inflammatory cytokine interleukin-8. *Schizophr Res*. 2010; 121 (1-3): 46-54.
- American Psychiatric Association. Guía de consulta de los Criterios Diagnósticos Del DSM-5. American Psychiatric Association; 2014. p. 267.
- Lieberman JA, Stroup S, Perkins DO. The American Psychiatric Publishing Textbook Of Schizophrenia. 2006. p. 453.
- Maes M, Meltzer HY, Bosmans E. Immune-inflammatory markers in schizophrenia: comparison to normal controls and effects of clozapine. *Acta Psychiatr Scand*. 1994; 89 (5): 346-351.
- Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*. 2011; 70 (7): 663-671.
- Monji A, Kato TA, Mizoguchi Y, Horikawa H, Seki Y, Kasai M et al. Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. *Progress Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013; 42: 115-121.
- Suárez-Pinilla P, López-Gil J, Crespo-Facorro B. Immune system: a possible nexus between cannabinoids and psychosis. *Brain Behav Immun*. 2014; 40: 269-282.
- Pandey GN, Ren X, Rizavi HS, Zhang H. Proinflammatory cytokines and their membrane-bound receptors are altered in the lymphocytes of schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2015; 164 (1-3): 193-198.
- De Filippis D, D'Amico A, Iuvone T. Cannabinomimetic control of mast cell mediator release: new perspective in chronic inflammation. *J Neuroendocrinol*. 2008; 20 (1): 20-25.
- Drzyzga L, Obuchowicz E, Marciniowska A, Herman ZS. Cytokines in schizophrenia and the effects of antipsychotic drugs. *Brain Behav Immun*. 2006; 20 (6): 532-545.
- Maino K, Gruber R, Riedel M, Seitz N, Schwarz M, Muller N. T- and B-lymphocytes in patients with schizophrenia in acute psychotic episode and the course of the treatment. *Psychiatry Res*. 2007; 152 (2-3): 173-180.
- Ueda Y, Miyagawa N, Wakitani K. Involvement of cannabinoid CB2 receptors in the IgE-mediated triphasic cutaneous reaction in mice. *Life Sci*. 2007; 80 (5): 414-419.
- Cunha JM, Carlini EA, Pereira E, Ramos OL, Pimentel C, Gagliardi R et al. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology*. 1980; 21 (3): 175-185.
- D'Souza DC. Cannabinoids and psychosis. EUA: Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine; 2016.
- Grotenhermen F. Pharmacology of cannabinoids. *Neuro Endocrinol Lett*. 2004; 25 (1-2): 14-23.
- Katchan V, David P, Shoenfeld Y. Cannabinoids and autoimmune diseases: a systematic review. *Autoimmun Rev*. 2016; 15 (6): 513-528. doi: 10.1016/j.autrev.2016.02.008
- Klein TW, Newton WC, Zhu Daaka YH, Friedman. Delta 9-tetrahydrocannabinol, citoquinas y la inmunidad a *Legionella pneumophila*. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1995; 209 (3): 205-212.
- Watzl B, Scuderi P, Watson RR. Influence of marijuana components (THC and CBD) on human mononuclear cell cytokine secretion *in vitro*. *Adv Exp Med Biol*. 1991; 288: 63-70.
- Berdyshev EV. Cannabinoid receptors and the regulation of immune response. *Chem Phys Lipidos*. 2000; 108: 169-90.
- Franco R, Pacheco R, Lluís C, Ahern GP, O'Connell PJ. The emergence of neurotransmitters as immune modulators. *Trends Immunol*. 2007; 28 (9): 400-407.
- Kumar RN, Cámaras WA, Pertwee RG. Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. *Anaesthesia*. 2001; 56 (11): 1059-1068.
- Lee CY, Wey SP, Liao MH, Hsu WL, Wu HY, Jan TR. A comparative study on cannabidiol-induced apoptosis in murine thymocytes and EL-4 thymoma cells. *Int Immunopharmacol*. 2008; 8 (5) 732-740.
- Müller-Vahl KR, Kolbe H, Schneider U, Emrich HM. Movement disorders. *Cannabis and cannabinoids*. Pharmacology, toxicology, and therapeutic potential. Haworth Press. 2002, pp. 205-214.
- Pertwee RG. Pharmacological actions of cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol*. 2005; (168): 1-51.
- Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther*. 1997; 74 (2): 129-180.
- Samson MT, Small-Howard A, Shimoda LM, Koblan-Huberson M, Stokes AJ, Turner H. Differential roles of CB1 and CB2 cannabinoid receptors in mast cells. *J Immunol*. 2003; 170 (10): 4953-4962.
- Sexton M, Silvestroni A, Möller T, Stella N. Differential migratory properties of monocytes isolated from human subjects naïve and non-naïve to *Cannabis*. *Inflammopharmacology*. 2013; 21 (3): 253-259.
- Thomas BF, Gilliam AF, Burch DF, Roche MJ, Seltzman HH. Comparative receptor binding analyses of cannabinoid agonists and antagonists. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998; 285 (1): 285-292.
- Howlett C, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*. 2002; 54 (2): 161-202.
- Lee SF, Newton C, Widen R, Friedman H, Klein TW. Differential expression of cannabinoid CB(2) receptor mRNA in mouse immune cell subpopulations and following B cells stimulation. *Eur J Pharmacol*. 2001; 423 (2-3): 235-241.
- Maccarrone M, Lorenzon T, Bari MG, Finazzi-Agro A. Anandamide induces apoptosis in human cells via vanilloid receptors. Evidence for a protective role of cannabinoid receptors. *J Biol Chem*. 2000; 275 (41): 31938-31945.
- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993; 365 (6441): 61-65.
- McKallip RJ, Lombard C, Martin BR, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Delta (9)-apoptosis tetrahydrocannabinol inducida en el timo y el bazo como un mecanismo de inmunosupresión *in vitro* e *in vivo*. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002b; 302 (2): 451-465.

34. Montecucco F, Burger F, Mach F, Steffens S. CB2 cannabinoid receptor agonist JWH-015 modulates human monocyte migration through defined intracellular signaling pathways. *Am J Physiol Corazón Circ Physiol*. 2008; 294 (3): H1145-H1155.
35. Small-Howard MA, Shimoda LM, Adra CN, Turner H. Anti-inflammatory potential of CB1-mediated cAMP elevation in mast cells. *J Biochemical J*. 2005; 388 (2): 465-473.
36. Cabral GA, Staab A. Effects on the immune system. *Handb Exp Pharmacol*. 2005; (168): 385-423.
37. Suzuki T, Uchida H, Nomura K, Takeuchi H, Nakajima S, Tanabe A et al. Novel rating scales for schizophrenia Targeted Inventory on Problems in Schizophrenia (TIP-Sz)

and Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia (FACT-Sz). *Schizophr Res*. 2008; 106 (2-3): 328-336.

Dirección para correspondencia:
Dr. Damián Pantoja Villagómez
Hospital Central Militar
Blvd. Manuel Ávila Camacho s/n,
Col. Lomas de Sotelo,
esquina Ejército Nacional.
E-mail: dpantoj80@hotmail.com