Potencial terapéutico de la Salvinorina A: un enfoque en el tratamiento del dolor

Therapeutic Potential of Salvinorin A: focus on the treatment of pain

Grijalva-Contreras Lucia Elhy[1], Patiño-Camacho Selene Isabel[2] and Quiñonez-Bastidas Geovanna Nallely[3]*

1. Universidad Estatal de Sonora
Programa de Licenciatura en Fisioterapia
Unidad Académica Hermosillo
Hermosillo, Sonora, México

0009-0005-7558-7832

2. Universidad Autónoma de Sinaloa
Facultad de Ciencias Químico-Biológicas
Ciudad Universitaria
Culiacán, Sinaloa, México

0009-0003-7363-9438

3. Universidad Autónoma de Sinaloa
Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, ,
Culiacán, Sinaloa, México;

0000-0002-8006-3022

*Autora de correspondencia:
geovanna.quinonez@uas.edu.mx

Recibido: marzo 2025
Aceptado: mayo 2025
Publicado: junio 2025

DOI: 10.5281/zenodo.158077440

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND.
http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

RESUMEN

La *Salvia divinorum*, planta herbácea originaria del suroeste de México, ha sido utilizada durante siglos en prácticas médicas y rituales por la cultura mazateca. El principal compuesto activo de esta especie, la salvinorina A (SA), es un diterpeno no nitrogenado, considerado uno de los alucinógenos naturales más potentes. Actúa como agonista selectivo del receptor kappa-opioide (KOR) y posee propiedades psicotrópicas. Su estatus legal varía a escala global, con restricciones en varios estados de EE. UU. y países europeos, mientras que en México carece de regulación específica. Desde una perspectiva farmacológica, la SA presenta efectos antinociceptivos en modelos preclínicos, lo que evidencia su potencial como analgésico alternativo, de particular relevancia en el contexto de la crisis de opioides. A diferencia de los opioides tradicionales, no presenta afinidad por receptores mu (MOR), lo que sugiere un perfil de efectos secundarios reducido. Estudios recientes señalan que modula la actividad dopaminérgica, y además interactúa con vías serotoninérgicas y cannabinoides. Estas acciones la posicionan como candidata prometedora para el tratamiento de trastornos del dolor y de enfermedades como la esclerosis múltiple. Además, análogos de SA han mostrado resultados favorables en modelos de desmielinización, lo que respalda su potencial en terapias para enfermedades neurodegenerativas. Esta revisión examina dicho potencial terapéutico de la *Salvia divinorum* y la SA, tanto en el desarrollo de analgésicos seguros y eficaces como en estrategias para el manejo del dolor crónico y trastornos neurodegenerativos.

Palabras clave:
Salvinorina A, Kappa-opioide, Antinocicepción, Neuroprotección

ABSTRACT

Salvia divinorum, an herbaceous plant native to the southwest of Mexico, has been used for centuries in medical and ritual practices by the Mazatec culture, highlighting its main active compound, salvinorin A (SA). This non-nitrogenated diterpene is one of the most potent natural hallucinogens, acting as a selective agonist of the kappa-opioid receptor (KOR) and exhibiting psychoactive properties. Its legal status varies globally, with restrictions in several states of the United States and various European countries, while its use remains unregulated in Mexico. From a pharmacological perspective, SA presents antinociceptive effects in preclinical models, demonstrating its potential as an alternative analgesic. Unlike traditional opioids, SA does not exhibit affinity for mu-opioid receptors (MOR), suggesting a reduced side effect profile that is particularly relevant in the context of the opioid crisis. Recent research has shown that SA not only modulates dopaminergic activity but also interacts with serotonergic and cannabinoid pathways, making it a promising candidate for the treatment of pain disorders and conditions such as multiple sclerosis. The administration of SA analogs has yielded favorable results in demyelination models, supporting the search for new therapies in neurodegenerative diseases. *Salvia divinorum* and its active component, SA, emerge as viable alternatives in the development of safe and effective analgesics, paving the way for therapeutic research in the management of chronic pain and neurodegenerative conditions.

Keywords:
Salvinorin A, Kappa-opioid, Antinociception, Neuroprotection.

Introducción

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión de la Salvinorina A (SA), que incluye sus aspectos farmacológicos, su estatus legal, las aplicaciones terapéuticas, las limitaciones clínicas y, por último, los avances en la investigación sobre su uso en el tratamiento del dolor.

La *Salvia divinorum* (*S. divinorum:* lamiaceae), planta herbácea originaria del suroeste de México, ha sido utilizada durante siglos por la cultura mazateca con fines médicos y rituales[1]. Es una hierba perenne que alcanza hasta 1.5 metros de altura. Sus hojas, de forma ovada, presentan una disposición opuesta a lo largo del tallo, mientras que sus flores bilabiadas, blancas con tonos púrpura, se agrupan en inflorescencias en racimo (Fig. 1). La planta se propaga principalmente por esquejes, ya que la producción de semillas viables es infrecuente.



Figura 1. Planta de *Salvia divinorum* en floración[2]

Un rasgo distintivo de *S. divinorum* es la presencia de tricomas glandulares en su epidermis, estructuras especializadas en la secreción de metabolitos secundarios. Se han identificado cuatro tipos de tricomas: peltados, capitados de tallo corto, capitados de tallo largo y no glandulares. Los tricomas peltados, responsables de la producción y almacenamiento de salvinorina A y otros diterpenos, se localizan en la superficie abaxial de las hojas, tallos, brácteas y cálices.

El principal componente activo de *S. divinorum* es la salvinorina A, un diterpeno neoclerodano sin nitrógeno. Su concentración en las hojas varía entre el 0.089% y 0.37% del peso seco, según factores ambientales y el desarrollo de la planta. Se han identificado otros derivados, como las salvinorinas B-F y las divinatorinas A-C, aunque en concentraciones más bajas. Estudios histoquímicos han demostrado que la distribución de salvinorina A es específica de las regiones con tricomas glandulares, y su presencia en los tejidos internos de la planta es mínima. Esta localización sugiere un papel en la defensa química contra herbívoros, similar al de otros diterpenos en especies relacionadas[2].

Existen algunos estudios preclínicos con ratón y conejo, en los cuales se evaluó la capacidad para controlar la inflamación y el dolor de las preparaciones tradicionales con extractos de la planta al 15 %3.

El principal compuesto bioactivo de SA, un diterpeno no nitrogenado con propiedades psicotrópicas, descrito por primera vez en 1982. Este compuesto es uno de los alucinógenos naturales más potentes, ya que una dosis de 200 μg puede generar efectos biológicos en humanos, similares a los de otros alucinógenos. Estos efectos incluyen distorsiones perceptivas, alteraciones en el afecto, el comportamiento y la cognición, así como experiencias extracorporales, las cuales son intensas pero de corta duración[4].

Desde una perspectiva farmacológica y química, la SA es única por dos razones principales: (i) es el único alucinógeno conocido que no es un alcaloide, y (ii) es el primer compuesto no nitrogenado de origen natural que actúa como agonista selectivo del receptor κ-opioide (KOP). A diferencia de otros alucinógenos clásicos, como la Dietilamina del ácido lisérgico (lysergic acid diethylamide; LSD) o la psilocibina, la SA no actúa sobre los receptores serotoninérgicos 5 hidroxitriptamina; 5TH) subtipo 2A (5-HT2A) y, debido a su mecanismo de acción, no genera dependencia física ni psicológica. Esto se explica por la falta de activación del sistema dopaminérgico mesolímbico, clave en los procesos de refuerzo y adicción[5].

A pesar de tratarse de un fármaco psicotrópico, la SA ha mostrado un potencial terapéutico significativo, en particular en el manejo del dolor. No obstante, sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, junto con su estatus legal, representan factores que podrían limitar su aplicación clínica.

Estatus legal de *Salvia divinorum*

La Salvia divinorum se encuentra en una situación legal diferente a la de otros alucinógenos. A diferencia de la mayoría de las sustancias psicoactivas, no está incluida en la Ley de Sustancias Controladas de EE. UU. No obstante, ha sido clasificada como una "sustancia de preocupación" por agentes federales debido a su creciente uso. Varios Estados de EE.UU. han regulado la SA, lo que ha dificultado el avance en la investigación sobre sus posibles beneficios terapéuticos. Entre estos Estados se incluyen Michigan, Missouri, Connecticut,

Florida, Pensilvania, Delaware y Oklahoma. Entre otros, como Georgia, Luisiana, Tennessee y Carolina del Norte, su uso es legal siempre que no se destine al consumo humano (por ejemplo, como planta ornamental)[6,7,8].

Australia fue el primer país en prohibir la posesión, distribución y venta de *S. divinorum* en 2002. En los años posteriores, países europeos como España, Alemania, Dinamarca, Bélgica, Suecia, Polonia, Italia, Francia y Croacia incluyeron la planta y/o la SA en sus listas de sustancias controladas. En contraste, en Noruega, Islandia, Finlandia y Estonia, la *S. divinorum* puede utilizarse legalmente con fines medicinales, incluido el tratamiento de la dependencia a la cocaína. En Portugal, el Decreto n. 54/2013 prohibió la producción, distribución, venta y posesión de *S. divinorum*, SA y salvinorina B. Nueva Zelanda también reguló esta planta tras la implementación de la Ley de Sustancias Psicoactivas en 2014[6,7,8].

En Asia, Hong Kong, Japón y Corea del Sur se ha legislado el uso de la *S. divinorum* y la SA; mientras que su uso es legal en India, Malasia, Indonesia y Tailandia. Además, la *S. divinorum* y la SA son legales en algunos países de Sudamérica, como Colombia, Perú y Argentina, y en algunos países europeos, como los Países Bajos y Austria. En México, no existe una regulación específica sobre su uso o venta, aunque el gobierno ha expresado su intención de incluirla en la lista de sustancias psicotrópicas[8].

Aspectos farmacológicos de la salvinorina A

La SA es un alucinógeno que actúa como un agonista potente y selectivo de KOR, con alta afinidad por el subtipo kappa-1, sin capacidad para modular los receptores opiodes mu (MOR)[9]. Un estudio controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego, en el que 24 voluntarios inhalaron 1 mg de SA vaporizada, mostró una reducción en la percepción sensorial externa y provocó alteraciones visuales y auditivas. Estos efectos fueron bloqueados por la administración de naltrexona, un antagonista de los receptores opioides, pero no por ketanserina, un antagonista del receptor 5-HT_{2A}. Estos efectos varían según la dosis: las dosis más bajas producen sensaciones somáticas, mientras que las dosis más altas generan desconexión corporal completa[10].

Estudios *in vitro* sugieren que la SA incrementa la actividad del transportador de dopamina (DAT) en el estriado de las ratas, lo que favorece su eliminación. Esta disminución de dopamina podría estar relacionada con los efectos depresores y disfóricos de la SA[11]. Asimismo, la SA modula la activación del receptor 5-HT_{1A}, activa el receptor cannabinoide tipo 1 y es capaz de modular la respuesta inflamatoria mediante la disminución del TNFα, IL1β y óxido nítrico[12]. También influye en el transportador de serotonina (SERT), cuya actividad disminuye, sin afectar al transportador de norepinefrina (NET)[11].

Por otro lado, estudios farmacocinéticos han demostrado que, tras su administración, la SA se absorbe con rapidez a través de la mucosa oral o respiratoria. No obstante, cuando se ingiere, es hidrolizada en el sistema gastrointestinal a su metabolito inactivo, salvinorina B. Tras su administración, se distribuye rápidamente en el cerebro y se elimina con igual rapidez, lo que explica la brevedad de sus efectos psicotrópicos. Esta eliminación acelerada está relacionada con la ausencia de un grupo amina protonado, presente en otros opioides[13,14].

En modelos animales (ratones), se ha observado que la inhibición de la P-glicoproteína (P-gp), una proteína de transporte en la barrera hematoencefálica P-gp, eleva las concentraciones de SA en el cerebro y

potencia sus efectos conductuales. Esto sugiere que la P-gp desempeña un papel crucial en la regulación de la biodisponibilidad cerebral y la actividad farmacológica de la salvinorina A. Además, estudios en primates han mostrado distribución cerebral rápida, con concentraciones más altas en el cerebelo y la corteza visual[9].

En 2012, Addy analizó las experiencias subjetivas de intoxicación por SA y las consecuencias de su uso tras ocho semanas, en un estudio doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado. Concluyó que los efectos predominantes son de carácter alucinógenos, los cuales se presentan con dosis bajas —como 4.5 μg/kg— sin generar efectos fisiológicos adversos. Estos efectos tienen una duración breve, alcanzan su punto máximo a los 2 minutos y desaparecen en 20 minutos[15].

Finalmente, las diferencias de género en la farmacocinética de la SA también se han documentado en estudios con monos Rhesus (Macaca mulatta), los cuales mostraron una eliminación más rápida en los machos en comparación con las hembras. Estas diferencias podrían influir en la potencia observada de la SA en el tratamiento del dolor neuropático inducido por paclitaxel[16].

La salvinorina A en el manejo del dolor

El dolor es una experiencia compleja que involucra componentes sensoriales y emocionales, asociados o similares a los que acompañan a una lesión tisular real o potencial[17]. La carga global anual de dolor crónico, en términos económicos, se estima entre 635 y 700 mil millones de dólares tan solo para los Estados Unidos. Esta cifra incluye los costos de atención médica y las pérdidas de productividad, lo que destaca el importante desafío de salud pública y económica que representa el dolor crónico[18].

Los tratamientos de primera línea para el manejo del dolor incluyen medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), paracetamol, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos (ATC), análogos del ácido-gamma aminobutírico (GABA) y opioides. Sin embargo, cada uno presenta limitantes importantes que obstaculizan el alivio de quienes padecen dolor: los AINEs, aunque efectivos para el dolor inflamatorio, se asocian con efectos adversos cardiovasculares, sangrado gastrointestinal y riesgo de enfermedad renal, mientras que el paracetamol puede inducir hepatotoxicidad. En cuanto a los ISRS, ATC y análogos de GABA, su eficacia analgésica resulta limitada, sobre todo en el tratamiento del dolor crónico y neuropático[19].

La morfina y otros agonistas de los receptores opioides mu (MOR) se consideran el tratamiento estándar para el dolor de moderado a severo, debido a su capacidad para inducir hiperpolarización en vías nociceptivas y centros de procesamiento del dolor en el sistema nervioso central (SNC)[20]. Aunque estos medicamentos son analgésicos eficaces cuando se utilizan de forma adecuada, su uso clínico se encuentra restringido por efectos secundarios significativos, entre ellos sedación, constipación, depresión respiratoria y desarrollo de tolerancia con el uso crónico[21,22,23].

Por otro lado, la problemática actual del abuso de opioides ha incrementado las preocupaciones en torno a estos fármacos. Se estima que, en 2022, el abuso de opioides causó más de 107,941 muertes por sobredosis en los EE. UU., lo que resultó en una tasa ajustada por edad de 32.6 muertes por cada 100,000 habitantes. Esta cifra convirtió a las sobredosis en la principal causa de muerte accidental en el país[24]. En este contexto,

la necesidad de desarrollar analgésicos que no presenten riesgo de abuso ni efectos adversos importantes plantea un desafío significativo y prioritario para la investigación científica en salud pública.

En la última década, la investigación biomédica sobre *S. divinorum*, sus metabolitos y análogos semisintéticos ha demostrado su potencial como agente analgésico. La administración de SA en ratones es capaz de reducir la nocicepción en los ensayos térmicos (movimiento de la cola) y nociceptivos (constricción abdominal con ácido acético), lo que produce efectos dosis-dependientes. Además, en la prueba de placa caliente, la SA produjo una disminución en el comportamiento nociceptivo[25].

En la misma línea experimental, también se utilizó la prueba de placa caliente para evaluar el efecto antinocieptivo del extracto de *Salvia divinorum*, que contenía salvinorina A y B, y anandamida (agonista cannabinoide). A dosis bajas (10 y 30 μg/kg, respectivamente), ambos compuestos mostraron un efecto sinérgico. La coadministración del extracto con anandamida incrementó la latencia del tiempo de respuesta en las conductas de lamida y escape del animal, lo que se interpretó como un efecto antinociceptivo. Estos hallazgos sugieren que el extracto y la anandamida están implicados en el procesamiento nociceptivo a nivel espinal[26].

A pesar de la evidencia del efecto analgésico de *S. divinorum* en contextos tradicional y en modelos experimentales, su participación en el procesamiento central del dolor no ha sido estudiada en su totalidad. En este sentido, la administración intratecal de SA en ratones prolonga la latencia del movimiento de cola de manera dependiente de la dosis (13,9–23, 1 nmol)[27], lo cual indica un efecto antinociceptivo. Asimismo, la inyección intracerebroventricular de diferentes dosis (1–30 μg) de SA y salvinorinil-2-propionato (un derivado de SA) indujo analgesia en ratones silvestres, pero no en ratones knockout para KOR, lo que indica que los efectos antinociceptivos se encuentran mediados, en gran medida, por estos receptores. Además, se ha observado que la SA ejerce efectos antinociceptivos a nivel espinal, mediante la activación no solo de los KOR, sino también vías cannabinoides y serotoninérgicas[28].

Por otro lado, es importante mencionar que el tratamiento crónico del dolor suele requerir la administración repetida o prolongada de dosis de medicamentos. En este sentido, el tratamiento subcrónico con SA durante 7 días redujo la conducta de alodinia mecánica inducida por formalina a largo plazo. La alodinia mecánica es un tipo de dolor anormal en el que se experimenta dolor ante un estímulo táctil que no sería doloroso, como una leve presión o roce. Este fenómeno es común en condiciones de dolor neuropático, donde las fibras nerviosas están dañadas o alteradas, lo que genera una respuesta dolorosa exagerada ante estímulos que, en circunstancias normales, no provocarían dolor[29]. Los estudios sugieren que esta modulación se debe a una disminución en hiperexcitabilidad neuronal, la activación glial y la regulación de componentes inflamatorios, como la interleucina 10 (IL-10) y la sintasa del óxido nítrico inducible (iNOS), a nivel del sistema nervioso central. Además, el efecto antialodínico de la SA activo las vías moduladoras del dolor mediadas por los sistemas cannabinoide y opioide (KOR)[30]. Aunado a esto, un estudio doble ciego aleatorizado analizó la experiencia subjetiva de Salvinorina A. Los participantes fumaron 100 o 1017 mcg durante dos semanas. Ocho semas después de la administración, ninguno de los sujetos reportó efectos adversos significativos[15]. Una situación similar se observó en el estudio de MacLean[5], donde ninguno de los participantes reportó efectos adversos un mes después de la administración de Salvinorina.

Efectos terapéuticos y aplicaciones clínicas

Los efectos terapéuticos de la SA se han evaluado tanto en el ámbito preclínico como clínico. En estudios preclínicos, la SA ha demostrado reducir la actividad de la dopamina (DA) en el sistema de recompensa cerebral en animales, lo que sugiere un efecto aversivo. No obstante, los humanos continúan autoadministrándola[31]. El hecho de que la SA actúe mediante un mecanismo distinto al de otros fármacos psicotrópicos ha despertado el interés en desarrollar fármacos sintéticos basados en su estructura, con el fin de tratar trastornos del estado de ánimo, adicciones, dolor crónico y alucinaciones[11].

Existe evidencia que muestra resultados contradictorios respecto al efecto de la SA en el sistema dopaminérgico y su impacto en comportamientos depresivos y ansiosos. Algunos estudios sugieren que la SA tiene efectos prodepresivos, mientras que otros indican que podría presentar propiedades antidepresivas en determinadas circunstancias, como la exposición crónica a dosis moderadas. Estas discrepancias podrían depender de factores como la dosis y el régimen de administración (agudo o crónico)[32].

Algunas investigaciones recientes sugieren que SA puede interactuar con otros sistemas, como los receptores cannabinoides y el sistema de dopaminérgico. Asimismo, estudios han planteado que la selectividad de SA por el receptor KOR no resulta del todo clara, ya que también podría influir en otros sistemas de neurotransmisión. Se ha propuesto, además que las diferencias en los efectos de la SA estarían relacionadas con el sexo, dado que mujeres y hombres podrían reaccionar de forma distinta al fármaco. Es importante señalar que la mayoría de las investigaciones realizadas hasta ahora solo han incluido sujetos masculinos, lo que limita la comprensión de cómo las diferencias sexuales afectan la farmacodinamia y farmacocinética de la SA[13].

Por otro lado, la SA ha ampliado su aplicación más allá de sus usos tradicionales en contextos espirituales y es objeto de estudio por su potencial terapéutico en patologías como la esclerosis múltiple. Esta enfermedad neurodegenerativa se caracteriza por un proceso de desmielinización y neuroinflamación en el sistema nervioso central. Ante la necesidad urgente de desarrollar estrategias efectivas para la remielinización, los KORs han sido identificados como una diana terapéutica prometedora. No obstante, el uso clínico de agonistas tradicionales del KOR, como el U50,488, se encuentra limitado debido a sus efectos adversos[33].

Un estudio preclínico demostró que un análogo de la SA, el éter etoximetílico de salvinorina B (EOM SalB), podría tener utilidad terapéutica en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Patón y colaboradores utilizaron dos modelos preclínicos de desmielinización en ratones C57BL/6J. En el modelo de encefalomielitis autoinmune experimental, la administración de EOM SalB (0.1–0.3 mg/kg) redujo de forma eficaz la gravedad de la enfermedad, en un mecanismo dependiente del KOR, y resultó en un mayor número de animales en proceso de recuperación en comparación, en comparación con el tratamiento con U50,488. Asimismo, el tratamiento con EOM SalB disminuyó la infiltración de células inmunitarias y elevó los niveles de mielina en el sistema nervioso central.

Simultáneamente, en el modelo de desmielinización inducido por cuprizona, la administración del EOM SalB (0.3 mg/kg) incrementó el número de oligodendrocitos maduros, los axones mielinizados y el grosor de la mielina en el cuerpo calloso. En conclusión, el EOM SalB resultó eficaz en ambos modelos preclínicos de

esclerosis múltiple y desmielinización, lo que refuerza la evidencia de que los agonistas del KOR constituyen un objetivo terapéutico prometedor para las estrategias de remielinación[33].

Un estudio reciente evaluó el efecto neuroprotector de la SA en un modelo de accidente cerebrovascular isquémico en ratones. La administración intranasal de SA, después de la oclusión transitoria de la arteria cerebral media (tMCAO), mostró múltiples beneficios neuroprotectores, mediados por la modulación de la respuesta inmune y la preservación de la barrera hematoencefálica (BHE). En cuanto a la inmunomodulación, la SA redujo la expresión de citocinas proinflamatorias como interleucina 1 beta (IL-1β), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y factor de necrosis tumoral beta (TNF-β), mientras aumentaba la producción de IL-10, un mediador antiinflamatorio. Asimismo, promovió la transición de microglías y macrófagos hacia un fenotipo de transición, lo que disminuyó la neuroinflamación en el cerebro postisquémico. En términos funcionales, los ratones tratados con SA mostraron una mejor recuperación sensoriomotora en pruebas conductuales como la adhesión-remoción, la prueba de la esquina y la vara rotatoria. También presentaron una mejora significativa en la memoria espacial, evaluada mediante la prueba del laberinto acuático de Morris. A nivel estructural, la SA redujo la atrofia cerebral y protegió la sustancia blanca. Las técnicas histológicas realizadas evidenciaron una menor pérdida de mielina en la corteza y el cuerpo estriado[34.]

Estos hallazgos sugieren que la Salvinorina A podría representar una estrategia terapéutica innovadora para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico, al conferir neuroprotección mediante la regulación del sistema inmunológico y la estabilización de la barrera hematoencefálica, lo que incide de forma favorable en la recuperación funcional a largo plazo[34.]

Conclusión

Los datos preclínicos y clínicos disponibles en la literatura indican que la *Salvia divinorum* y su componente activo SA, representan una alternativa prometedora para el desarrollo de terapias dirigidas a enfermedades neurodegenerativas y otros trastornos del sistema nervioso central como ansiedad y las adicciones. Además, destacan el potencial terapéutico de este fármaco emergente en el tratamiento del dolor crónico. Sin embargo, su uso clínico presenta limitaciones debido a su corta vida media y a los efectos psicotrópicos activos. Por otra parte, es necesario fortalecer la investigación preclínica como base para futuros estudios clínicos que permitan comprobar la eficacia y la seguridad de la SA.

AGRADECIMIENTOS

Apoyo obtenido a través de la convocatoria de ciencia básica y de frontera CBF2023-2024/3878 de la secretaría de ciencia, humanidades, tecnología e innovación (SECIHTI).

REFERENCIAS

1. Zawilska JB, Wojcieszak J, Olejniczak AB. Salvinorin A: from hallucinogenic diterpene to kappa-opioid receptor agonist and potential therapeutic agent. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2013;40:188-96.

2. Siebert DJ. Localization of salvinorin A and related compounds in glandular trichomes of the psychoactive sage, *Salvia divinorum*. Ann Bot. 2004;93(6):763–71. doi:10.1093/aob/mch089.

3. Khan A, Rahman N, Alkharfy K, Gilani A. Antidiarrheal and antispasmodic activities of Salvia officinalis are mediated through activation of K+ channels. J Bangladesh Pharmacol Soc. 2011;6:1116.

4. Boeckman RK, Thomas A. Methodology for the synthesis of phosphorus-activated tetramic acids: applications to the synthesis of unsaturated 3-acyltetramic acids. J Org Chem. 1982;47:2823–4.

5. 5. MacLean KA, Johnson MW, Reissig CJ, Prisinzano TE, Griffiths RR. Dose-related effects of salvinorin A in humans: dissociative, hallucinogenic, and memory effects. Psychopharmacology. 2013;226(2):381–92. doi:10.1007/s00213-012-2912-9.

6. 6. Griffin OH, Miller BL, Khey DN. Legally high? Legal considerations of *Salvia divinorum*. J Psychoactive Drugs. 2008;40:183–91.

7. 7.Ford JA, Watkins WC, Blumenstein L. Correlates of *Salvia divinorum* use in a national sample: findings from the 2009 National Survey on Drug Use and Health. Addict Behav. 2011;36:1032–7.

8. Siebert D. The legal status of *Salvia divinorum* [Internet]. Library of Congress; [cited 2025 Jan 24]. Available from: https://www.loc.gov/item/2019669978/

9. Butelman ER, Caspers M, Lovell KM, Kreek MJ, Prisinzano TE. Behavioral effects and CNS levels of the broadly available κ-agonist hallucinogen Salvinorin A are affected by P-glycoprotein modulation in vivo. J Pharmacol Exp Ther. 2012;341:802–8. doi:10.1124/jpet.112.193227.

10. Maqueda AE, Valle M, Addy PH, et al. Naltrexone but not ketanserin antagonizes the subjective, cardiovascular, and neuroendocrine effects of Salvinorin A in humans. Int J Neuropsychopharmacol. 2016;19:pyw016. doi:10.1093/ijnp/pyw016.

11. Kivell B, Uzelac Z, Sundaramurthy S, et al. Salvinorin A regulates dopamine transporter function via a kappa opioid receptor and ERK1/2-dependent mechanism. Neuropharmacology. 2014;86:228–40. doi:10.1016/j.neuropharm.2014.07.016.

12. Simón-Arceo K, González-Trujano ME, Coffeen U, Fernández-Mas R, Mercado F, Almanza A, Contreras B, Jaimes O, Pellicer F. Neuropathic and inflammatory antinociceptive effects and electrocortical changes produced by *Salvia divinorum* in rats. J Ethnopharmacol. 2017;206:115-124. doi:10.1016/j.jep.2017.05.016.

13. 13. Wang Z, Ma N, Riley J, Armstead WM, Liu R. Salvinorin A administration after global cerebral hypoxia/ischemia preserves cerebrovascular autoregulation via kappa opioid receptor in piglets. PLoS One. 2012;7:e41724. doi:10.1371/journal.pone.0041724.

14. Lavoie H, Gagnon J, Therrien M. ERK signalling: a master regulator of cell behaviour, life and fate. Nat Rev Mol Cell Biol. 2020;21:607–32. doi:10.1038/s41580-020-0255-7.

15. Addy PH. Acute and post-acute behavioral and psychological effects of salvinorin A in humans. Psychopharmacology. 2012;220(1):195–204. doi:10.1007/s00213-011-2470-6.

16. Brito-da-Costa AM, Dias-da-Silva D, Gomes NGM, Dinis-Oliveira RJ, Madureira-Carvalho Á. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Salvinorin A and *Salvia divinorum*: Clinical and Forensic Aspects. Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(2):116. doi:10.3390/ph14020116.

17. Asociación Internacional para el Estudio del Dolor. Definición de dolor. 2020.

18. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C, Nahin R, Mackey S, DeBar L, et al. Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults — United States, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67(36):1001–6.

19. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tölle TR, Phillips T, Moore RA. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017;6:CD007938.

20. Fayaz A, Croft P, Langford RM, Donaldson LJ, Jones GT. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. BMJ Open. 2016;6(6):e010364.

21. Pasternak GW, Pan Y-X. Mu opioids and their receptors: evolution of a concept. Pharmacol Rev. 2013;65(4):1257–317.

22. Corbett AD, Henderson G, McKnight AT, Paterson SJ. 75 years of opioid research: the exciting but vain quest for the Holy Grail. Br J Pharmacol. 2006;147 Suppl 1:S153–62.

23. Compton WM, Jones CM, Baldwin GT. Relationship between nonmedical prescription-opioid use and heroin use. N Engl J Med. 2016;374(2):154–63.

24. Spencer MR, et al. Drug overdose deaths in the United States, 2002-2022. 2023;491.

25. McCurdy CR, Sufka KJ, Smith GH, Warnick JE, Nieto MJ. Antinociceptive profile of salvinorin A, a structurally unique kappa opioid receptor agonist. Pharmacol Biochem Behav. 2006;83(1):109–13.

26. Coffeen U, Pellicer F. *Salvia divinorum*: from recreational hallucinogenic use to analgesic and anti-inflammatory action. J Pain Res. 2019;12:1069-1076.

27. John TF, French LG, Erlichman JS. The antinociceptive effect of salvinorin A in mice. Eur J Pharmacol. 2006;545(2–3):129–33.

28. Ansonoff MA, Zhang J, Czyzyk T, Rothman RB, Stewart J, Xu H, et al. Antinociceptive and hypothermic effects of Salvinorin A are abolished in a novel strain of kappa-opioid receptor-1 knockout mice. J Pharmacol Exp Ther. 2006;318(2):641–8. doi:10.1124/jpet.106.101998.

29. Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S, Mizokoshi A, Kohsaka S, Salter MW, Inoue K. P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. Nature. 2003;424(6950):778-783. doi:10.1038/nature01786.

30. Guida F, Luongo L, Aviello G, et al. Salvinorin A reduces mechanical allodynia and spinal neuronal hyperexcitability induced by peripheral formalin injection. Mol Pain. 2012;8:60.

31. Serra V, Fattore L, Scherma M, Collu R, Spano MS, Fratta W, Fadda P. Behavioural and neurochemical assessment of salvinorin A abuse potential in the rat. Psychopharmacology (Berl). 2015;232:91-100. doi:10.1007/s00213-014-3641-z.

32. Taylor GT, Manzella F. Kappa opioids, salvinorin A and major depressive disorder. Curr Neuropharmacol. 2016;14(2):165-176.

33. Paton KF, Robichon K, Templeton N, et al. The salvinorin analogue, ethoxymethyl ether salvinorin B, promotes remyelination in preclinical models of multiple sclerosis. Front Neurol. 2021;12:782190. doi:10.3389/fneur.2021.782190.

34. Misilimu D, Li W, Chen D, et al. Intranasal Salvinorin A improves long-term neurological function via immunomodulation in a mouse ischemic stroke model. J Neuroimmune Pharmacol. 2022;17(1–2):350–66. doi:10.1007/s11481-021-10025-4.