

**División de Ciencias Biológicas y de la Salud**  
**Departamento de Sistemas Biológicos**  
**Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica**

**Informe de servicio social:**

**Marco actual de *Salvia divinorum* en México**

**Alumno**

Cristhian Alejandro Medina Garcés

**Número de matrícula:**

210361450

**ASESORES:**

Dra. Norma Angélica Noguez Méndez

M. en C. Berta Retchkiman Corona<sup>†</sup>

Dr. Erasmo Carlos Serrato Auld

**Fecha de inicio:** 03 de Octubre de 2016

**Fecha de término:** 03 de Abril de 2017



**Marzo 2022**

## ÍNDICE

	Pág.
INTRODUCCIÓN	1
MARCO DE REFERENCIA	2
Drogas	2
Drogadicción	3
Nuevas Sustancias Psicoactivas	3
Características y clasificación de las nuevas sustancias psicoactivas	5
MARCO TEÓRICO	6
Localización y botánica de <i>Salvia Divinorum</i>	6
Fisicoquímica de <i>S. Divinorum</i>	7
Usos de <i>S. Divinorum</i>	9
Farmacología de <i>S. Divinorum</i>	9
JUSTIFICACIÓN	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
OBJETIVOS	11
Objetivo general	11
Objetivos específicos	11
METODOLOGÍA	12
RESULTADOS	13
Marco legal de <i>S. divinorum</i>	13
Patrones de uso de <i>S. divinorum</i>	14
Prevalencia de uso de <i>S. divinorum</i>	14
Efectos y toxicología del consumo de <i>S. divinorum</i>	14
Metabolitos activos de <i>S. divinorum</i>	15
Detección de metabolitos de <i>S. divinorum</i>	16
CONCLUSIONES	18
REFERENCIAS	19

<b>Índice de Figuras</b>	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1:</b> Territorio Mazateca en México	6
<b>Figura 2:</b> <i>Salvia divinorum</i>	7
<b>Figura 3:</b> Principales diterpenos encontrados en <i>S. Divinorum</i>	8
<b>Figura 4:</b> Principales triterpenos y compuestos variados encontrados en <i>S. Divinorum</i>	8
<b>Figura 5:</b> Representación esquemática de las vías descendentes desencadenadas por la activación del receptor opioide $\kappa$ por salvinorina A	10
<b>Figura 6:</b> Metabolismo de Salvinorina A, principal componente activo de <i>S. Divinorum</i>	16

## INTRODUCCIÓN

La familia *Labiatae* es un vasto grupo de plantas con flores cuyos miembros incluyen algunas de las hierbas culinarias esenciales del mundo: menta, albahaca, romero, salvia, orégano, tomillo, mejorana y lavanda (Faudree, 2020). Pero de las aproximadamente 7000 especies que componen esta familia, la *Salvia divinorum* tiene un significado médico especial por sus características farmacológicas, por lo que es de interés para el presente trabajo.

La *Salvia divinorum* es endémica de una región montañosa de Oaxaca, México conocida como Sierra Mazateca. Al igual que el *cannabis*, *S. divinorum* es capaz de crecer en ambientes húmedos y semitropicales (Zawilska & Wojcieszak, 2013). Su importancia radica en los efectos observados en los usos tradicionales que los chamanes de los indígenas mazatecos han dado a esta planta, desde la adivinación y rituales religiosos hasta las prácticas medicinales para tratar la diarrea, el dolor de cabeza, el reumatismo, la anemia y una enfermedad semimágica conocida como “panzón de Borrego”, o vientre hinchado (Zawilska & Wojcieszak, 2013). En el uso etnomédico, las hojas frescas de *S. divinorum* se mastican o muelen en una mezcla y se consumen ingiriendo el líquido (Cunningham et al., 2011).

Recientemente, *S. divinorum* ha recibido cada vez más atención por su uso recreativo debido a sus efectos psicoactivos, así como a su accesibilidad, legalidad en algunas áreas, percepción de seguridad relativa y falta de detectabilidad en la detección de drogas de rutina (Baggott et al., 2010; Casselman & Heinrich, 2011; Ford et al., 2011; González et al., 2006; Lange et al., 2008, 2010; Miller et al., 2009; Perron et al., 2012; Sumnall et al., 2011). *S. divinorum* se promueve con frecuencia como una alternativa segura y legal a las drogas alucinógenas programadas, como el cannabis, el LSD y la mezcalina (Cunningham et al., 2011; Sumnall et al., 2011). Contrariamente al uso tradicional, la inhalación es el método principal de ingesta de *S. divinorum* con fines recreativos. Algunos usuarios esperan conocimientos y experiencias filosóficas y/o místicas cuando toman salvia.

El objetivo de realizar la búsqueda de información sobre el estado actual del conocimiento de los aspectos legales en México, las propiedades neuroquímicas, farmacocinéticas, farmacológicas y toxicológicas de la *S. divinorum*, así como los métodos analíticos para su detección y cuantificación, además de las tendencias y motivación detrás de su uso y los problemas de salud observados entre los usuarios de los productos de esta planta.

## MARCO DE REFERENCIA

Antes de abordar el tema central *Salvia divinorum*, se establecerá un marco de definiciones para tener una mejor comprensión sobre el tema.

### Drogas

En medicina se refiere a toda sustancia con potencial para prevenir o curar una enfermedad o aumentar la salud física o mental y en farmacología como toda sustancia química que modifica los procesos fisiológicos y bioquímicos de los tejidos o los organismos, de ahí que una droga, sea una sustancia que está o pueda estar incluida en la farmacopea.

La diferencia entre una droga y un fármaco no viene dada por criterios farmacológicos, químicos o médicos, sino por dos pequeños matices de tipo instrumental y social, ya que la droga tiene un objetivo distinto al de la curación de una patología, mientras que el fármaco está dirigido a una patología en especial. De hecho, algunas sustancias pueden ser consideradas drogas o fármacos según el contexto, por ejemplo, los esteroides son en principio fármacos de prescripción, pero si son usados en gimnasios para mejorar el rendimiento físico se pueden considerar como drogas (World Health Organization, 1994). Así pues, podemos decir que droga o fármaco es cualquier sustancia (excepto los alimentos, el agua y el oxígeno), que al introducirse en el organismo produce un cambio en alguna de sus funciones (Amenabar, 2001; World Health Organization, 1994).

Como se dijo anteriormente, todas las drogas producen uno o varios cambios físicos y psicológicos. Sin embargo, no todas las drogas generan adicciones, únicamente lo podrían hacer aquellas que son llamadas “psicoactivas”, es decir, las que afectan el sistema nervioso central a nivel de los procesos mentales, por ejemplo, percepción, conciencia, cognición, estado de ánimo y/o emociones. Las drogas psicoactivas pertenecen a una categoría más amplia de sustancias psicoactivas que incluyen también el alcohol y la nicotina (World Health Organization, 1994). La producción, distribución, venta o uso no médico de muchas drogas psicoactivas está controlada o prohibida fuera de los canales legalmente sancionados por la ley. Los medicamentos psicoactivos tienen diferentes grados de restricción de disponibilidad, en función de sus riesgos para la salud y utilidad terapéutica (World Health Organization, 1994).

**¿Por qué las personas suelen consumir drogas?** Las personas suelen dar diferentes razones sobre porqué toman drogas, entre ellas para entrar a algún grupo, curiosidad, evadir la realidad y, en casos graves, adicción. En este último la droga se convierte en algo más importante que la familia, los amigos o el trabajo, generando la condición conocida como drogadicción (Amenabar, 2001).

## **Drogadicción**

La drogadicción es una enfermedad crónica caracterizada por la búsqueda y el uso compulsivo e incontrolable de una droga (World Health Organization, 1994). Se calcula que unos 250 millones de personas, es decir, alrededor del 5% de la población adulta a nivel mundial, consumieron drogas por lo menos una vez en 2015.

Aún más inquietante es el hecho de que unos 29,5 millones de esos consumidores, es decir, el 0,6% de la población adulta mundial, padecen trastornos provocados por el uso de drogas. Eso significa que su afición a las drogas es perjudicial hasta el punto de que pueden sufrir drogodependencia y necesitar tratamiento. Para la mayoría de las personas, la decisión inicial de usar drogas es voluntaria, pero el uso repetido de las drogas puede llevar a cambios en el cerebro que desafían el autocontrol de una persona adicta e interfiere con su habilidad de resistir los deseos intensos de usar drogas.

Estos cambios del cerebro pueden ser persistentes, por lo cual se considera la drogadicción una enfermedad "reincidente"—las personas en recuperación del trastorno del uso de drogas están a un alto riesgo a volver a usar drogas, aunque lleven años sin usarlas.

Similar a otras condiciones crónicas de la salud, el tratamiento debe de ser continuo y ajustado basado en la respuesta del paciente. Los planes de tratamiento necesitan ser revisados a menudo y modificados para adaptarse a las necesidades cambiantes del paciente.

## **Nuevas Sustancias Psicoactivas**

Las sustancias psicoactivas, más allá de su valor farmacológico sobre el sistema nervioso central, tienen una serie de características que las configuran como elementos de notable consideración dentro del contexto sociocultural en el que se utilicen. Como bien refiere Antonio Escotado:

*“El uso de drogas depende de lo que química y biológicamente ofrecen, y también de lo que representan como pretextos para minorías y mayorías. Son sustancias determinadas, pero las pautas de administración dependen enormemente de lo que piensa sobre ellas cada tiempo y lugar. En concreto, las condiciones de acceso a su consumo son al menos tan decisivas como lo consumido”* (Escotado, 2008).

Las Naciones Unidas define a las Nuevas Sustancias Psicoactivas como: *“toda sustancia de abuso en forma pura o de preparado no incluida en la Convención única sobre Estupefacientes de 1961 ni en la Convención sobre Sustancias Psicoactivas de 1971, pero cuya acción puede suponer una amenaza para la salud pública”* (González Alonso & Llorens Aleixandre, 2014).

Conforme a la Comisión Clínica de la DGPNSD (Comisión Clínica de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas) en su Informe nº 6, sustituye el nombre de nuevas drogas por el de Drogas Emergentes o NSP definiéndolas como:

*“Sustancias que aparecen en el mercado de las drogas en un momento determinado y son una novedad. Pueden ser conocidas previamente o ser nuevas drogas, pueden haber aparecido anteriormente o nunca, y generalmente no están incluidas en las listas de sustancias psicotropas o estupefacientes y por tanto no son ilegales”.*

Una droga psicotrópica no es en principio mala ni buena, sino simplemente capaz de alterar el “juicio”, el comportamiento, la percepción o el estado de ánimo (Escohotado, 2008).

De acuerdo con la UNODC (La Oficina de Drogas y Crimen de las Naciones Unidas) las Nuevas Drogas Psicoactivas han sido conocidas en el mercado por términos tales como “drogas de diseño”, “euforizantes legales”, “hierbas euforizantes”, “sales de baño”, “productos químicos de investigación” y “reactivos de laboratorio”. El término “nuevas” no se refiere necesariamente a nuevas invenciones, sino que son sustancias que han aparecido recientemente en el mercado y que no han sido incorporadas en las Convenciones Internacionales sobre Drogas. Es decir, son sustancias ilegales (United Nations Office on Drugs and Crime, 2021).

Sin embargo, estas definiciones no están exentas de dificultades. En primer lugar, porque los términos definidos incluyen a grupos de sustancias perfectamente diferenciadas, utilizando la misma terminología para señalar drogas distintas, por estructura química, efectos, situación legal, etc., lo que induce a error. Entre estos grupos y términos encontramos: “Emerging Drugs” (drogas emergentes), “Legal Highs” (euforizantes legales), “Research Chemicals” (productos químicos de investigación), “Designer Drugs” (drogas de diseño), “Club Drug” (drogas recreativas) o “Pharming parties” (drogas utilizadas en determinadas reuniones, fiestas o encuentros particulares) (United Nations Office on Drugs and Crime, 2021; World Health Organization, 1994).

En segundo lugar, porque el término “nuevas sustancias psicoactivas” no es sinónimo de drogas de nueva síntesis pues, aunque algunas de ellas lo sean, otras muchas son de antaño conocidas y/o utilizadas en la práctica médica o veterinaria. Lo que hoy resulta realmente novedoso son, su nuevo uso indebido, su difusión, divulgación y adquisición a través de Internet y redes sociales y, sobre todo, la velocidad en que sus formulaciones químicas sufren modificaciones al objeto de, manteniendo las propiedades psicoactivas, eludir la ilegalidad (González Alonso & Llorens Aleixandre, 2014).

En consecuencia, realizadas las puntualizaciones precedentes, se tratará a los términos de “nuevas sustancias psicotrópicas” o “drogas emergentes” como sinónimos y, por tanto, de igual significado.

### **Características y clasificación de las nuevas sustancias psicoactivas**

El Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías y después las Naciones Unidas han descrito seis grupos o familias de sustancias emergentes: Fenetilaminas, triptaminas, piperazinas, catinonas, cannabinoides sintéticos y un grupo heterogéneo que da cabida a otro tipo de drogas denominado otras sustancias.

El mecanismo de acción y sus efectos dependen de la estructura química de cada una de ellas y su intervención sobre puntos específicos del SNC. En el caso de las feniletilaminas, piperazinas y catinonas, liberan catecolaminas e inhiben su recaptación. Los cannabinoides sintéticos son agonistas de los receptores cannabinoides CB1. Las triptaminas son agonistas o agonistas parciales de los receptores de serotonina 5HT<sub>2</sub>. Algunos derivados de la fenciclidina y ketamina son antagonistas del receptor NMDA del glutamato. Los efectos varían según la sustancia y sus puntos de interacción, pero son fundamentalmente de tipo psicoestimulante, entactógeno, alucinógeno y sedante (González Alonso & Llorens Aleixandre, 2014).

A pesar del gran número de Nuevas Sustancias Psicoactivas (NSP) que circulan en los mercados de drogas, el volumen global del mercado de esas sustancias todavía es relativamente pequeño en comparación con los de otras drogas. Con todo, uno de los aspectos que más preocupan con respecto a las NSP es que los consumidores de esos productos no conocen la cantidad ni la dosificación de las sustancias psicoactivas que contienen algunos de ellos, lo que puede exponer a esas personas a otros graves riesgos sanitarios. Es escasa o nula la información científica de que se dispone para determinar los posibles efectos de esas sustancias y la mejor manera de contrarrestarlos (United Nations Office on Drugs and Crime, 2021).



## MARCO TEÓRICO

*Salvia divinorum* (Lamiaceae) es una planta herbal nativa de la región suroeste de México. Se utilizó con fines médicos y religiosos durante siglos en la cultura mazateca y tiene un componente alucinatorio.

### Localización y botánica de *Salvia Divinorum*

Todas las poblaciones nativas registradas de *Salvia divinorum* se encuentran en Oaxaca, en el sur de México. Este estado limita al oeste con el Océano Pacífico y, al norte, con la Sierra Mazateca, gran parte de esta cadena montañosa está cubierta por bosque nuboso montañoso tropical (Reisfield, 1993), un ecosistema caracterizado por una alta humedad y una nubosidad persistente. *Salvia divinorum*, que crece en el sotobosque del bosque, se ha encontrado en varios lugares entre 500 y 1500 altitudes (Casselman et al., 2014). Las poblaciones de esta planta se encuentran principalmente cerca de cursos de agua en sombra parcial o total y en un suelo húmedo y rico en nutrientes. En estas condiciones, la *Salvia divinorum* crece y florece cuando penetra suficiente sol en el dosel del bosque (Reisfield, 1993).

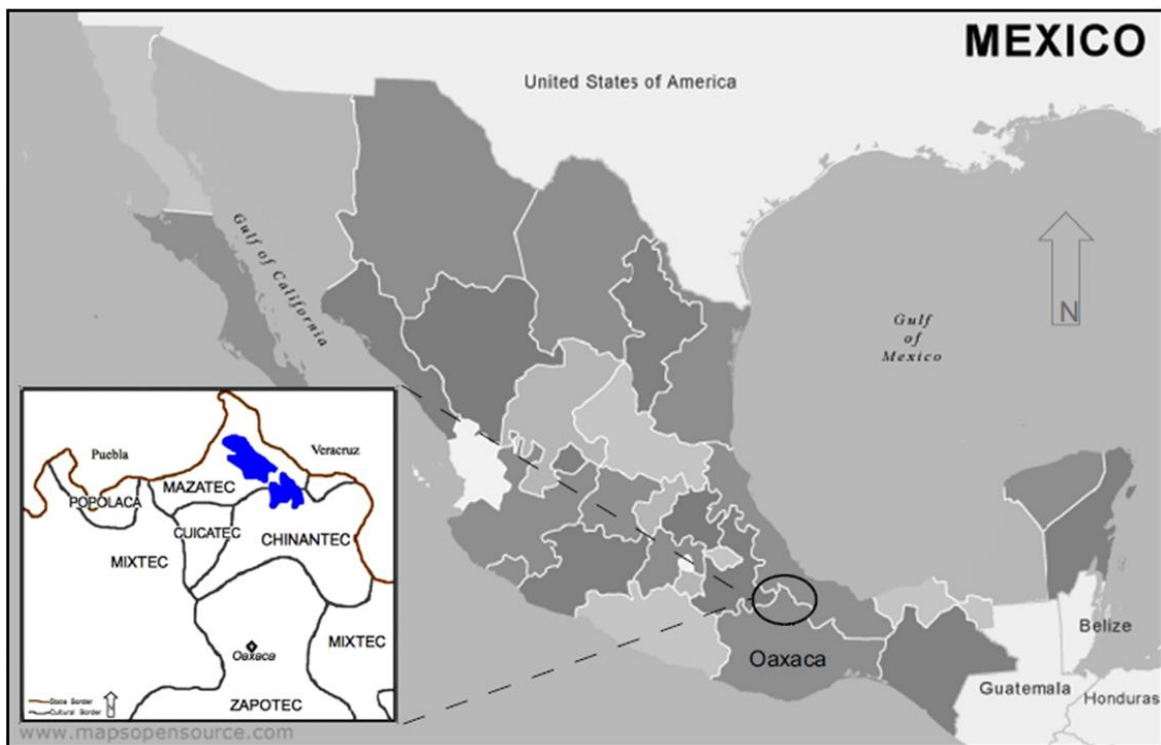


Figura 1: Territorio Mazateca en México (Tomado de Casselman et al., 2014)

Por su parte, *Salvia divinorum* crece hasta 1.5 m de altura y tiene un tallo cuadrangular hueco verde, translúcido y quebradizo (Reisfield, 1993). Las hojas miden 10 – 25 cm de largo y entre 5 –10 cm de ancho y se localizan en el tallo; tienen forma de elíptica con márgenes dentados (Casselmann et al., 2014). Numerosos tricomas glandulares y no glandulares están presentes en la superficie de la hoja (Kowalczyk et al., 2014; Siebert, 2004). La flor presenta pétalos blancos con cálices morados, miden de 3 – 4 cm de largo y crecen en panículas de 20 a 30 flores. *Salvia divinorum* no produce flores de forma regular ni estacional (Reisfield, 1993). Esta planta florece entre octubre y junio (Reisfield, 1993). La floración se inicia por períodos de oscuridad ininterrumpida de más de 12 h, ver fig. 2 (Reisfield, 1993).



Figura 2: *Salvia divinorum*

### **Fisicoquímica de *S. Divinorum***

Los compuestos que se han aislado de *Salvia divinorum* son principalmente diterpenos. En 1982, Ortega et al., aislaron un nuevo diterpeno neo-clerodano llamado salvinorina A, que es el principal compuesto activo de *S. divinorum* (Ortega et al., 1982). Los Clerodanos son una clase estructural de diterpenos, que contienen cuatro estéreos-centros contiguos contenidos en una decalina *cis* o *trans* (Lozama & Prisinzano, 2009). Actualmente, la investigación fitoquímica ha llevado al aislamiento de varios diterpenos, desde SA hasta salvinorina F. Como se mencionó anteriormente, el principal diterpeno activo de la planta es el SA, y se ha informado que es el alucinógeno más poderoso de origen natural (Grundmann et al., 2007; Listos et al., 2011).

En las especies de *Salvia*, los diterpenos se derivan de la condensación de cuatro unidades de isopreno que conduce a la formación de compuestos bicíclicos, tricíclicos y tetracíclicos (Bonito et al., 2011). Sin embargo, es la salvinorina A diterpénica la responsable de la bioactividad de la *Salvia divinorum* y que también se consideran compuestos líderes potenciales en la investigación farmacéutica.

No obstante, esto no significa que *Salvia divinorum* no contenga otros tipos de compuestos de interés, solo que se encuentran en concentraciones mínimas. Como se mencionó anteriormente, el principal compuesto que se extrae de la planta *S. divinorum* es la Salvinorina A, sin embargo, también pueden ser extraídos otro tipo de compuestos (figura 3 y 4).

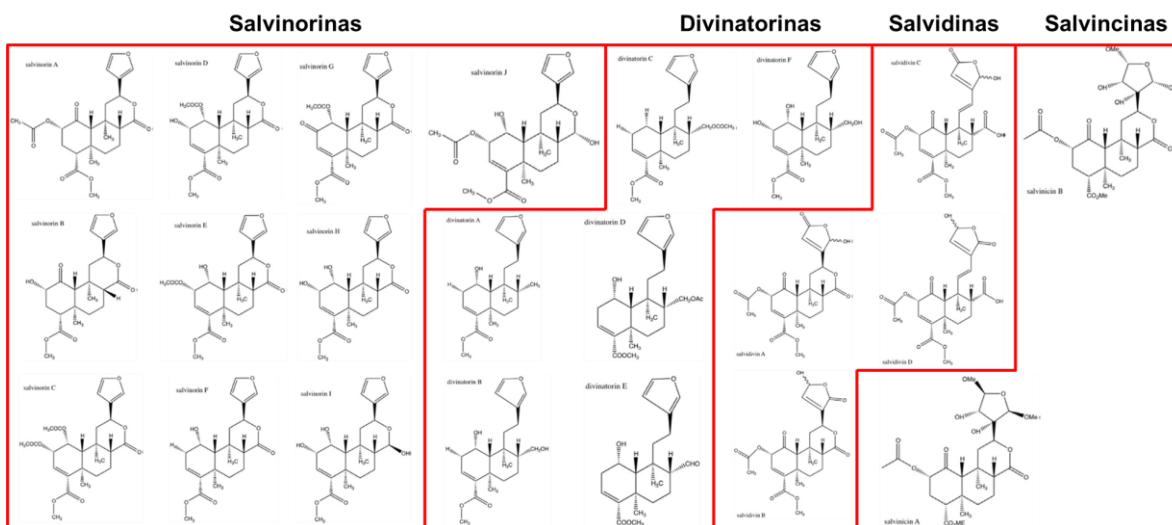


Figura 3: Principales diterpenos encontrados en *S. Divinorum*

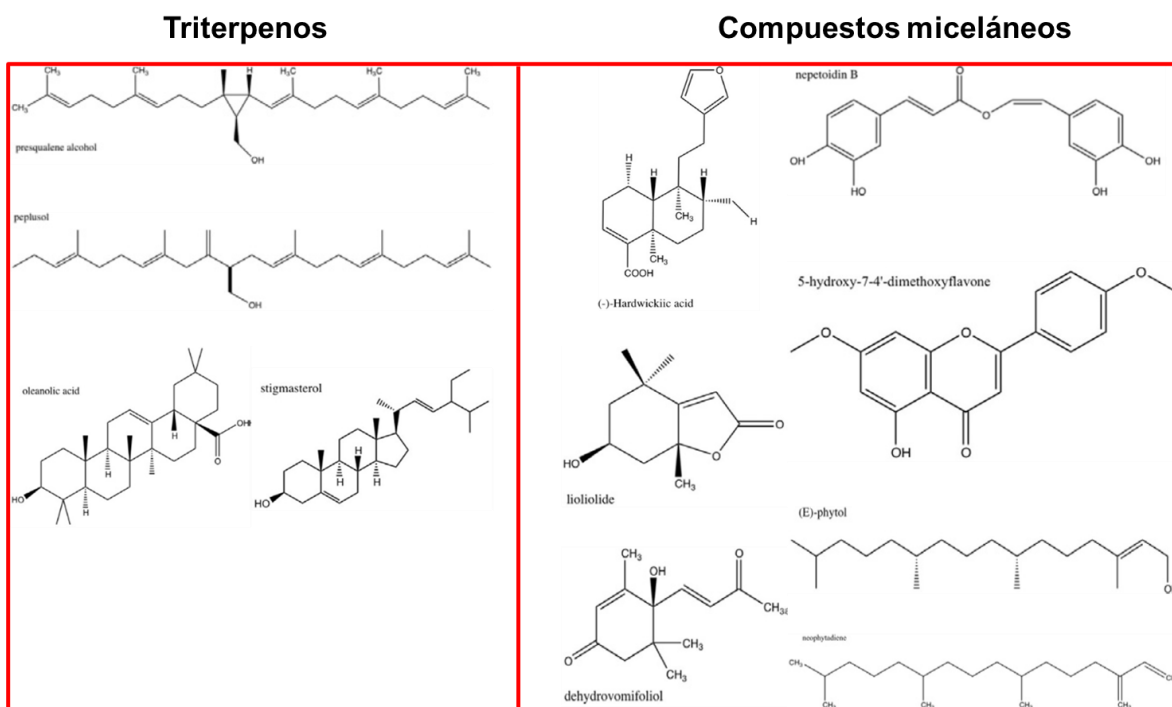


Figura 4: Principales triterpenos y compuestos variados encontrados en *S. Divinorum*

## **Usos de *S. Divinorum***

Recientemente, los extractos de *S. divinorum* se han utilizado en varios países como droga recreativa debido a sus efectos alucinógenos (Zawilska & Wojcieszak, 2013); su uso ampliado se ha visto facilitado por su accesibilidad en Internet (Hernández-Bello et al., 2015). Sin embargo, las preparaciones tradicionales con cantidades más pequeñas se han utilizado en tratamientos de enfermedades que convergen con afecciones inflamatorias y dolor, como dolores de cabeza, problemas gastrointestinales o reumatismo (Valdés et al., 1983). Los usos que los indígenas mazatecas le dan a *S. divinorum* son para curar múltiples afecciones, que incluyen picaduras de insectos, eccema, candidiasis, cistitis y cólicos menstruales, e incluso depresión o adicción al alcohol (Maqueda, 2018).

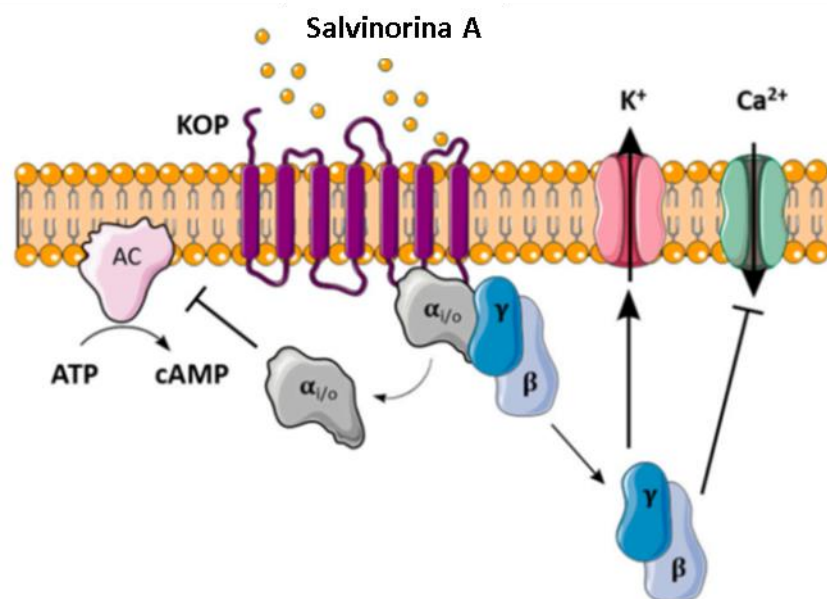
También se han investigado los efectos analgésicos de uno de los componentes de la *S. divinorum* (salvinorina A), ya que se han observado efectos antinociceptivos similares a los de los agonistas de los receptores Kappa opioides (KOR) (Fichna et al., 2012; John et al., 2006; McCurdy et al., 2006). Un estudio en ratones encontró que la salvinorina A produce antinocicepción dosis dependiente (McCurdy et al., 2006). Experimentalmente, se ha demostrado que la salvinorina A inhibe el comportamiento de búsqueda de drogas inducido por la cocaína en ratas (Chartoff et al., 2008). Los agonistas de KOR tienen potencial como drogas contra la adicción (Prisinzano et al., 2005) ya que previenen alteraciones en la función cerebral asociadas con el uso crónico de drogas (Tomasiewicz et al., 2008). Estas múltiples dianas terapéuticas implican una farmacología compleja y un mecanismo de acción para esta planta mística.

## **Farmacología de *S. Divinorum***

Cuando se toma por vía oral, la salvinorina A, (principal componente activo de la *S. divinorum*) se absorbe a través de la mucosa bucal. Cuando se inhala, los efectos psicoactivos se pueden experimentar en segundos, pero duran solo unos minutos (González et al., 2006; MacLean et al., 2013). Un estudio reciente encontró que los efectos alucinógenos y su duración dependen de la dosis (Lange et al., 2010; MacLean et al., 2013) mientras que tienen una eliminación relativamente rápida con una vida media ( $t_{1/2}$ ) de 75 minutos (Teksin et al., 2009).

La salvinorina A es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, pero es eliminada rápidamente del cerebro (Teksin et al., 2009). La vida media en el cerebro fue relativamente corta a los 36 minutos (Zawilska & Wojcieszak, 2013). Los efectos de acción corta se deben a la rápida hidrólisis de la salvinorina A al metabolito inactivo, salvinorina B (Yan & Roth, 2004).

El cribado farmacológico de una batería de 50 receptores, transportadores y canales iónicos mostró que salvinorina A muestra una actividad significativa sobre los receptores opioides  $\kappa$  (KOR) y, lo más importante, SA no muestra acción en el receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub>, que es el principal objetivo molecular para los alucinógenos clásicos como la psilocibina y la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) (Roth et al., 2002). Además, se ha descrito que la función de SA en el sistema cannabinoide, a través de la modulación de los receptores cannabinoide tipo 1 (CB1), quizás se deba a la interacción cruzada entre los receptores KOR y CB1 (Capasso et al., 2008). Además, la acción periférica de SA incluye la inhibición de leucotrienos y citocinas relacionados con procesos inflamatorios, ver fig.5 (Aviello et al., 2011; Rossi et al., 2016).



**Figura 5:** Representación esquemática de las vías descendentes desencadenadas por la activación del receptor opioide  $\kappa$  por salvinorina A. Después de la activación del receptor la subunidad  $G_\alpha$  de las proteínas  $G_{i/o}$  se disocia de la subunidad  $G_{\beta\gamma}$ , interactuando en consecuencia con los efectores intracelulares (Bruchas & Chavkin, 2010). La subunidad  $G_\alpha$  disociada disminuye la actividad de la adenil ciclasa (AC), mientras que las subunidades  $G_{\beta\gamma}$  activan los canales de  $K^+$  de rectificación interna e inactivan los canales de  $Ca^{2+}$ . Disminuyendo así la liberación de neurotransmisores (Roth et al., 1998; Zhou et al., 2013).

## **JUSTIFICACIÓN**

La presente investigación se basa en una revisión bibliográfica sobre una hierba derivada de la familia de la menta, nativa del sureste de México llamada Salvia (*Salvia divinorum*), ya que tiene un valor medicinal y espiritual dentro de su contexto indígena, sin embargo, como ha ocurrido en otros contextos, los rituales tradicionales con alucinógenos han sido transformados hacia fines recreativos modernos.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

*Salvia divinorum* y su principal psicoactivo, Salvinorina-A, no aparecen en las listas de los convenios de la ONU sobre drogas. En la actualidad ésta hierba es legal en México y se puede obtener de manera fácil y rápida. Por lo que se pretende concientizar e informar sobre los posibles efectos, problemáticas y algunos métodos de análisis para detectar, dentro de un laboratorio, la presencia de Salvinorina-A y sus posibles metabolitos en muestras biológicas.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

- Realizar la búsqueda de información sobre la *Salvia divinorum*.

### **Objetivos específicos**

- Determinar si la hierba *Salvia divinorum* es considerada como droga de abuso, así como, determinar si existe alguna norma, ley o institución que regule esta hierba en México.
- Informar a los lectores sobre los efectos que causa el abuso de esta hierba.
- Investigar los posibles metabolitos psicoactivos *Salvia Divinorum*, así como sus rutas de eliminación.
- Investigar si existe una prueba de detección para los metabolitos de *Salvia divinorum* en una muestra biológica.

## METODOLOGÍA

Para el presente trabajo, se realizaron búsquedas en las bases de datos científicos, con restricciones de tiempo desde 2005 hasta 2021 (16 años de investigaciones) mediante el término de búsqueda "*Salvia divinorum*" y los operadores booleanos "In y And" para centrar la búsqueda en México.

Para esta búsqueda se utilizaron Scopus, Google Scholar y PubMed a las que se tuvo acceso a través de Google.com.mx, para garantizar una cobertura completa del tema. Se excluyeron los artículos que describen la síntesis química de los metabolitos de *Salvia divinorum*, únicamente se buscaron de extractos de esta planta.

## RESULTADOS

### Marco legal de *S. divinorum*

En el contexto global, Australia fue el primer país que prohibió la posesión, distribución y venta de *S. divinorum* en 2002. Tras la implementación de la Ley de Enmienda de Sustancias Psicoactivas de Nueva Zelanda de 2014, todas las sustancias psicoactivas nuevas, que incluían *S. divinorum*, pasan a ser legalmente controlados en este país (Hutton et al., 2016). En los años siguientes, países como España, Alemania, Dinamarca, Bélgica, Suecia, Polonia, Italia, Francia y Croacia colocaron a *S. divinorum*, salvinorina A, o ambos en sus listas de sustancias controladas, que prohíben la posesión y/o venta (Bücheler et al., 2005). No obstante, en Noruega, Islandia, Finlandia, Países Bajos, Austria y Estonia, esta planta puede utilizarse legalmente con fines medicinales, incluso en el tratamiento de la dependencia de la cocaína (Lin et al., 2014; Listos et al., 2011). Mientras tanto, en Portugal, el Decreto no. 54/2013, de 17 de abril, prohíbe la producción, distribución, venta y posesión de *S. divinorum*, salvinorin A y salvinorin B (Margalho et al., 2016).

Con respecto a los países asiáticos, Hong Kong, Japón y Corea del Sur han legislado *S. divinorum* y salvinorin A (Listos et al., 2011), pero son legales en India, Malasia, Indonesia y Tailandia. Por su parte en América Latina, *S. divinorum* y salvinorin A son legales en algunos países de América del Sur como son Colombia, Perú y Argentina (Hernández-Alvarado et al., 2020)

Por otra parte, la planta no está incluida (actualmente) en la Ley de Sustancias Controladas (Administración de Control de Drogas de los EE. UU. (DEA)). Sin embargo, ha sido identificado como una "droga o sustancia química de preocupación" por los agentes antidrogas federales que han sido testigos de su creciente uso (Griffin et al., 2008). De hecho, *S. divinorum* o salvinorin A se han controlado en varios estados de EE. UU. por ejemplo, Michigan (State of Michigan

Ninety-fifth Legislature, 2010), Missouri, Connecticut, Florida, Pensilvania, Delaware y Oklahoma (Ford et al., 2011; State of Michigan Ninety-fifth Legislature, 2010). Mientras que, en estados como Georgia, Luisiana, Tennessee y Carolina del Norte, *S. divinorum* es legal pero solo cuando no está destinado al consumo humano (por ejemplo, como planta ornamental).

En México, hasta no hace mucho no existía una regulación sobre el uso o venta de *S. divinorum*, aunque el gobierno mexicano había expresado el deseo de incluir la planta y la salvinorina A en la lista de sustancias psicotrópicas de la Ley de Salud y Seguridad (Hernández-Bello et al., 2015). Es por eso, que el 22 de abril de 2015, se legisló y la Comisión de Salud de la cámara de diputados incluyó a la *S. divinorum* en la lista de sustancias psicotrópica (Cámara de Diputados LXIII Legislatura, 2015).

### **Patrones de uso de *S. divinorum***

La *S. divinorum* puede ser consumida de muchas formas. En forma de infusión que es la manera tradicional de consumo por parte de los indígenas mazatecas (Nagase & Fujii, 2013) es, según reportes, mucho más seguro, porque el objetivo no es lograr "euforia", sino obtener ganancias espirituales o medicinales.

Un método alternativo, es mordisquear las hojas durante media hora para permitir la absorción en la cavidad bucal (Przekop & Lee, 2009). Esto permite que el componente psicoactivo, la salvinorina A, se absorba directamente en la mucosa bucal, lo acelera la experiencia. Los usuarios también fuman las hojas secas (Mahendran et al., 2016). Al vaporizar las hojas, se obtienen dosis mayores y experiencias más intensas. En dosis altas (por encima de 1 mg), los sujetos pueden perder la conciencia y el control de su cuerpo, experimentar "sensaciones extracorporales" con un recuerdo deteriorado del evento (Mahendran et al., 2016), similar a las experiencias con ketamina y fenciclidina (Diaz, 2013).

Los efectos psicoactivos más potentes se consiguen con hojas secas fumadas en forma de vapor con una pipa. Los efectos psicomiméticos experimentados fueron comparables a los producidos por la ketamina y el tetrahidrocannabinol (Ranganathan et al., 2012).

### **Prevalencia de uso de *S. divinorum***

Los estudios epidemiológicos del consumo de *S. divinorum* se han limitado a América del Norte y Europa, mientras que en México no hay estudios o datos que permitan saber que tan instaurada está el consumo de esta planta.

Por ejemplo, el consumo de salvia en los Estados Unidos es más común entre los adultos jóvenes de 18 a 25 años y es consistente con un patrón más amplio de problemas psicosociales y un historial de comportamientos riesgosos relacionados con las drogas (Perron et al., 2012). De hecho, el consumo de salvia es



particularmente común entre los consumidores de LSD (54%), éxtasis (30%), heroína (24%), fenciclidina (22%) y cocaína (18%) (Wu et al., 2011), así como aquellos con depresión y ansiedad (Perron et al., 2012).

### **Efectos y toxicología del consumo de *S. divinorum* (Mahendran 2015)**

En los seres humanos, *S. divinorum* produce experiencias viso-perceptivas, anímicas y somáticas breves pero intensas que pueden aparecer en menos de un minuto y durar hasta 15 minutos (Zawilska & Wojcieszak, 2013). Los síntomas más comunes del uso de salvia son confusión o desorientación, alucinaciones, mareos, sensación de enrojecimiento y taquicardia.

A menudo, sin embargo, son los efectos positivos los que se informan ampliamente que van desde sentimientos de calma, relajación, así como, experiencias espaciales como ser arrastrado o empujado, o girar, voltear, torcer y estirar.

Otros informaron un aumento en el habla, la risa, el movimiento mientras están sentados y la ideación paranoica (Addy, 2012). También hay informes de sinestesia y experiencias disociativas (Baggott et al., 2010; Kelly, 2011). Algunas de estas experiencias fueron reportadas como similares al uso con LSD (13%), marihuana (10%) y 3,4-metilendioxi-metanfetamina (MDMA) (10%) y en estados logrados con meditación, trance y yoga (7%) (Addy, 2012), además de aumento en la apreciación sensual y estética y un mejor estado de ánimo que conduce al riesgo de un uso y abuso más amplio (Addy, 2012; Lange et al., 2010).

En un estudio que involucró a 10 individuos sanos que recibieron 8 mg y 12 mg de salvinorina A (principal metabolito de la *S. divinorum*) para inhalar (Ranganathan et al., 2012); informaron efectos psicotomiméticos transitorios y alteraciones de la percepción, incluidos efectos disociativos y somestésicos, aumento del cortisol y prolactina plasmáticos y reducción del poder espectral del electroencefalograma en reposo, sin relación con la dosis.

La administración de salvinorina A no se asoció con un rápido aumento de sus niveles en sangre y no produjo euforia, déficits cognitivos ni cambios en los signos vitales. Este estudio concluyó que la *Salvia divinorum* tenía un bajo potencial adictivo y no producía efectos adversos significativos (Ranganathan et al., 2012).

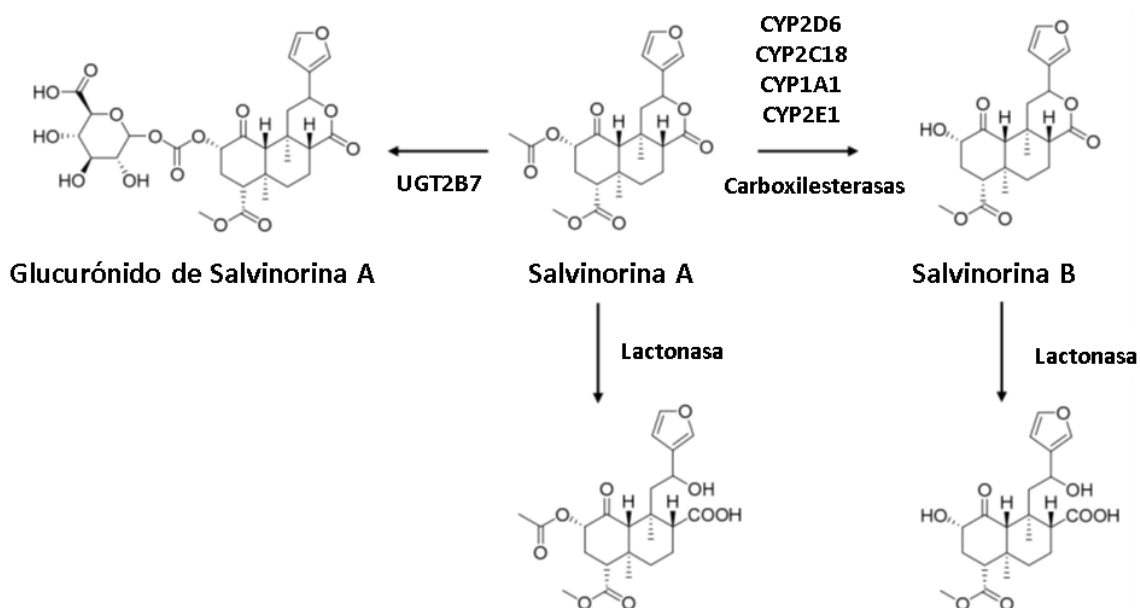
### **Metabolitos activos de *S. divinorum***

El principal compuesto que se extrae de la planta *S. divinorum* es la Salvinorina A, esta se metaboliza rápidamente a través de la hidrólisis del éster en el resto 2-acetoxi por las esterasas sanguíneas, principalmente la carboxilesterasa, ver fig. 6 (Schmidt et al., 2005; Tsujikawa et al., 2009).

Los estudios *in vitro* sugirieron que la salvinatorina A también es un sustrato de varias isoformas de CYP450 como CYP2D6, CYP2C18, CYP1A1 y CYP2E1 (Teksin et al., 2009). La salvinatorina B, la forma desacetilada de la salvinatorina A, es el principal metabolito producido. Dado que es conductualmente inactivo, esto podría explicar la breve duración de la acción inducida por la salvinatorina A (Béguin et al., 2005).

La salvinatorina B no alcanza niveles detectables en el plasma del mono Rhesus [83,89], lo que genera especulaciones sobre su rápida eliminación *in vivo* o su acumulación en los tejidos. También se observó la glucuronidación del grupo éster en C2 por UGT2B7 y se sugirió que representaba una vía metabólica importante de la salvinatorina A (Teksin et al., 2009), ver fig. 6.

Se demostró que tanto la hidrólisis del éster como la conjugación de la salvinatorina A muestran la cinética de Michaelis-Menten, siendo saturable.



**Figura 6:** Metabolismo de Salvinatorina A, principal componente activo de *S. divinorum* (Modificado de Brito da costa 2021)

Dado que estas enzimas implicadas en el metabolismo de la salvinatorina A son comunes a otras drogas de abuso y fármacos, es importante destacar la mayor probabilidad de interacciones farmacocinéticas entre fármacos.

Otros metabolitos de la salvinatorina A detectados *in vitro* incluyeron las formas abiertas de anillo de lactona de salvinatorina A y salvinatorina B, que se sugirió que se producían mediante la actividad de la lactonasa dependiente de calcio (TsujiKawa et al., 2009).

## **Detección de metabolitos de *S. divinorum***

El análisis presuntivo de la salvinorina A podría ser un desafío, ya que el compuesto y sus metabolitos no se detectan en fluidos biológicos mediante pruebas de detección de drogas *in situ* regulares (El-Khoury & Sahakian, 2015), como las utilizadas para las inspecciones policíacas. Recientemente, se desarrolló un anticuerpo monoclonal llamado 3D5 para su uso en ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas de competencia indirecta (icELISA) para la detección de salvinorina A (Paudel et al., 2013). Este ensayo inmunocromatográfico (ICA) utilizando el anticuerpo monoclonal mencionado anteriormente combinado con el icELISA, resultó en una mayor sensibilidad, precisión y confiabilidad de detección (Paudel et al., 2017).

Por otra parte, los métodos analíticos convencionales para el análisis cuantitativo de las salvinorinas A y B incluyen cromatografía en capa fina y técnicas cromatográficas combinadas, como cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS) y cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS) (Schmidt et al., 2005).

Se observó que la concentración de salvinorina A en muestras de sangre de monos Rhesus disminuyó en 30 min, con un aumento inverso en la cantidad de salvinorina B debido al metabolismo mediado por esterasa sanguínea (Schmidt et al., 2005).

Por tanto, se sugirió que la salvinorina B, como metabolito principal, podría utilizarse como diana de búsqueda *in vivo*, en diferentes fluidos corporales (Grundmann et al., 2007). Esto probablemente podría aplicarse con éxito en contextos clínicos.

## CONCLUSIONES

*S. divinorum* tiene un estatus legal indefinible, al contrario que la mayoría de las sustancias psicoactivas, su consumo depende de la legislación de cada país haciendo que sea difícil definir si es benéfico o no el uso de esta planta o sus extractos.

La utilización de *S. divinorum* produce una gran cantidad de efectos sobre el sistema nervioso central, no obstante, parece ser que no es tan agresivo o dañino como otro tipo de sustancias psicoactivas. Sin embargo, eso puede deberse a que no están del todo entendidas las capacidades o usos de esta planta.

El principal metabolito activo que puede encontrarse en esta planta es la salvinorina A, la cual parece ser la principal responsable de los efectos alucinógenos de esta planta, aunque es rápidamente metabolizada a un compuesto sin efectos reconocidos como la salvinorina B. Sin embargo, deben realizarse más estudios para poder determinar si esto es cierto o no.

La identificación de *S. divinorum* y sus metabolitos, así como su distinción de otros materiales vegetales, como alimentos y hierbas medicinales, es a menudo difícil, lo que contribuye, en cierta medida, al estado no regulado de la droga.

## REFERENCIAS

- Addy, P. H. (2012). Acute and post-acute behavioral and psychological effects of salvinorin A in humans. *Psychopharmacology*, 220(1), 195-204. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2470-6>
- Amenabar, J. M. (2001). *La drogadicción en México: Indiferencia o prevención*. ING Seguros Comercial America.
- Aviello, G., Borrelli, F., Guida, F., Romano, B., Lewellyn, K., De Chiaro, M., Luongo, L., Zjawiony, J. K., Maione, S., Izzo, A. A., & Capasso, R. (2011). Ultrapotent effects of salvinorin A, a hallucinogenic compound from *Salvia divinorum*, on LPS-stimulated murine macrophages and its anti-inflammatory action in vivo. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*, 89(9), 891-902. <https://doi.org/10.1007/s00109-011-0752-4>
- Baggott, M. J., Erowid, E., Erowid, F., Galloway, G. P., & Mendelson, J. (2010). Use patterns and self-reported effects of *Salvia divinorum*: An internet-based survey. *Drug and Alcohol Dependence*, 111(3), 250-256. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.05.003>
- Béguin, C., Richards, M. R., Wang, Y., Chen, Y., Liu-Chen, L.-Y., Ma, Z., Lee, D. Y. W., Carlezon, W. A., & Cohen, B. M. (2005). Synthesis and in vitro pharmacological evaluation of salvinorin A analogues modified at C(2). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15(11), 2761-2765. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.03.113>
- Bonito, M. C., Cicala, C., Marcotullio, M. C., Maione, F., & Mascolo, N. (2011). Biological activity of bicyclic and tricyclic diterpenoids from *Salvia* species of immediate pharmacological and pharmaceutical interest. *Natural Product Communications*, 6(8), 1205-1215.
- Bruchas, M. R., & Chavkin, C. (2010). Kinase Cascades and Ligand-Directed Signaling at the Kappa Opioid Receptor. *Psychopharmacology*, 210(2), 137-147. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1806-y>
- Bücheler, R., Gleiter, C., Schwoerer, P., & Gaertner, I. (2005). Use of Nonprohibited Hallucinogenic Plants: Increasing Relevance for Public health? *Pharmacopsychiatry*, 38(01), 1-5. <https://doi.org/10.1055/s-2005-837763>
- Cámara de Diputados LXIII Legislatura. (2015). 5505—Comisión incluye a la planta “*Salvia Divinorum*” en lista de sustancias psicotrópicas / 22 / Abril / 2015 / Boletines / Comunicación / Inicio—Camara de Diputados. <http://www5.diputados.gob.mx/index.php/esl/Comunicacion/Boletines/2015/Abril/22/5505-Comision-incluye-a-la-planta-Salvia-Divinorum-en-lista-de-sustancias-psicotropicas>
- Capasso, R., Borrelli, F., Cascio, M. G., Aviello, G., Huben, K., Zjawiony, J. K., Marini, P., Romano, B., Di Marzo, V., Capasso, F., & Izzo, A. A. (2008). Inhibitory effect of salvinorin A, from *Salvia divinorum*, on ileitis-induced

- hypermotility: Cross-talk between kappa-opioid and cannabinoid CB(1) receptors. *British Journal of Pharmacology*, 155(5), 681-689. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.294>
- Casselmann, I., & Heinrich, M. (2011). Novel use patterns of *Salvia divinorum*: Unobtrusive observation using YouTube™. *Journal of Ethnopharmacology*, 138(3), 662-667. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.07.065>
- Casselmann, I., Nock, C. J., Wohlmuth, H., Weatherby, R. P., & Heinrich, M. (2014). From local to global—Fifty years of research on *Salvia divinorum*. *Journal of Ethnopharmacology*, 151(2), 768-783. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.11.032>
- Chartoff, E. H., Potter, D., Damez-Werno, D., Cohen, B. M., & Carlezon, W. A. (2008). Exposure to the selective kappa-opioid receptor agonist salvinorin A modulates the behavioral and molecular effects of cocaine in rats. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(11), 2676-2687. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301659>
- Cunningham, C. W., Rothman, R. B., & Prisinzano, T. E. (2011). Neuropharmacology of the Naturally Occurring  $\kappa$ -Opioid Hallucinogen Salvinorin A. *Pharmacological Reviews*, 63(2), 316-347. <https://doi.org/10.1124/pr.110.003244>
- Diaz, J.-L. (2013). *Salvia divinorum*: A Psychopharmacological Riddle and a Mind-Body Prospect. *Current Drug Abuse Reviews*, 6(1), 43-53. <https://doi.org/10.2174/18744737112059990004>
- El-Khoury, J., & Sahakian, N. (2015). The Association of *Salvia divinorum* and Psychotic Disorders: A Review of the Literature and Case Series. *Journal of Psychoactive Drugs*, 47(4), 286-292. <https://doi.org/10.1080/02791072.2015.1073815>
- Escotado, A. (2008). *Historia general de las drogas*. PlanetadeLibros. <https://www.planetadelibros.com/libro-historia-general-de-las-drogas/2584>
- Faudree, P. (2020). “Making Medicine” with *Salvia divinorum*: Competing Approaches and Their Implications. *Medical Anthropology*, 39(7), 582-596. <https://doi.org/10.1080/01459740.2020.1814772>
- Fichna, J., Diczaj, M., Lewellyn, K., Janecka, A., Zjawiony, J. K., MacNaughton, W. K., & Storr, M. A. (2012). Salvinorin A has antiinflammatory and antinociceptive effects in experimental models of colitis in mice mediated by KOR and CB1 receptors. *Inflammatory Bowel Diseases*, 18(6), 1137-1145. <https://doi.org/10.1002/ibd.21873>
- Ford, J. A., Watkins, W. C., & Blumenstein, L. (2011). Correlates of *Salvia divinorum* use in a national sample: Findings from the 2009 National Survey on Drug Use and Health. *Addictive Behaviors*, 36(11), 1032-1037. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2011.06.004>

- González Alonso, J., & Llorens Aleixandre, N. (2014). *Las nuevas sustancias psicoactivas: Un reto para la salud pública: el Sistema Español de Alerta Temprana*. ADI.
- González, D., Riba, J., Bouso, J. C., Gómez-Jarabo, G., & Barbanoj, M. J. (2006). Pattern of use and subjective effects of *Salvia divinorum* among recreational users. *Drug and Alcohol Dependence*, 85(2), 157-162. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2006.04.001>
- Griffin, O. H., Lee Miller, B., & Khey, D. N. (2008). Legally High? Legal Considerations of *Salvia divinorum*. *Journal of Psychoactive Drugs*, 40(2), 183-191. <https://doi.org/10.1080/02791072.2008.10400629>
- Grundmann, O., Phipps, S. M., Zadezensky, I., & Butterweck, V. (2007). *Salvia divinorum* and salvinorin A: An update on pharmacology and analytical methodology. *Planta Medica*, 73(10), 1039-1046. <https://doi.org/10.1055/s-2007-981566>
- Hernández-Alvarado, R. B., Madariaga-Mazón, A., Ortega, A., & Martínez-Mayorga, K. (2020). DARK Classics in Chemical Neuroscience: Salvinorin A. *ACS Chemical Neuroscience*, 11(23), 3979-3992. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.0c00608>
- Hernández-Bello, R., García-Rodríguez, R. V., García-Sosa, K., Peña-Rodríguez, L. M., Vázquez-Hernández, M., Ramos-Morales, F. R., Corcoran, O., & Sánchez-Medina, A. (2015). Salvinorin A content in legal high products of *Salvia divinorum* sold in Mexico. *Forensic Science International*, 249, 197-201. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2015.01.038>
- Hutton, F., Kivell, B., & Boyle, O. (2016). "Quite a Profoundly Strange Experience": An Analysis of the Experiences of *Salvia divinorum* Users. *Journal of Psychoactive Drugs*, 48(3), 206-213. <https://doi.org/10.1080/02791072.2016.1179376>
- John, T. F., French, L. G., & Erlichman, J. S. (2006). The antinociceptive effect of salvinorin A in mice. *European Journal of Pharmacology*, 545(2-3), 129-133. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.06.077>
- Kelly, B. C. (2011). Legally tripping: A qualitative profile of *Salvia divinorum* use among young adults. *Journal of Psychoactive Drugs*, 43(1), 46-54. <https://doi.org/10.1080/02791072.2011.566500>
- Kowalczyk, A. P., Raman, V., Galal, A. M., Khan, I. A., Siebert, D. J., & Zjawiony, J. K. (2014). Vegetative anatomy and micromorphology of *Salvia divinorum* (Lamiaceae) from Mexico, combined with chromatographic analysis of salvinorin A. *Journal of Natural Medicines*, 68(1), 63-73. <https://doi.org/10.1007/s11418-013-0769-9>
- Lange, J. E., Daniel, J., Homer, K., Reed, M. B., & Clapp, J. D. (2010). *Salvia divinorum*: Effects and use among YouTube users. *Drug and Alcohol*

- Dependence*, 108(1-2), 138-140.  
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.11.010>
- Lange, J. E., Reed, M. B., Croff, J. M. K., & Clapp, J. D. (2008). College student use of *Salvia divinorum*. *Drug and Alcohol Dependence*, 94(1-3), 263-266.  
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2007.10.018>
- Lin, P.-X., Li, J.-H., Chen, S.-H., Chang, H.-C., & McKetin, R. (2014). Quantitative determination of salvinorin A, a natural hallucinogen with abuse liability, in Internet-available *Salvia divinorum* and endemic species of *Salvia* in Taiwan. *Journal of Food and Drug Analysis*, 22(3), 370-378.  
<https://doi.org/10.1016/j.jfda.2014.01.017>
- Listos, J., Merska, A., & Fidecka, S. (2011). Pharmacological activity of salvinorin A, the major component of *Salvia divinorum*. *Pharmacological Reports: PR*, 63(6), 1305-1309. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(11\)70694-6](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(11)70694-6)
- Lozama, A., & Prisinzano, T. E. (2009). Chemical methods for the synthesis and modification of neoclerodane diterpenes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(18), 5490-5495. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.07.069>
- MacLean, K. A., Johnson, M. W., Reissig, C. J., Prisinzano, T. E., & Griffiths, R. R. (2013). Dose-related effects of salvinorin A in humans: Dissociative, hallucinogenic, and memory effects. *Psychopharmacology*, 226(2), 381-392.  
<https://doi.org/10.1007/s00213-012-2912-9>
- Mahendran, R., Lim, H. A., Tan, J. Y. S., Chua, S. M., & Winslow, M. (2016). *Salvia divinorum*: An overview of the usage, misuse, and addiction processes. *Asia-Pacific Psychiatry: Official Journal of the Pacific Rim College of Psychiatrists*, 8(1), 23-31. <https://doi.org/10.1111/appy.12225>
- Maqueda, A. E. (2018). The Use of *Salvia divinorum* from a Mazatec Perspective. En B. C. Labate & C. Cavnar (Eds.), *Plant Medicines, Healing and Psychedelic Science: Cultural Perspectives* (pp. 55-70). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-76720-8\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-319-76720-8_4)
- Margalho, C., Corte-Real, F., López-Rivadulla, M., & Gallardo, E. (2016). *Salvia divinorum*: Toxicological aspects and analysis in human biological specimens. *Bioanalysis*, 8(13), 1415-1425. <https://doi.org/10.4155/bio-2016-0067>
- McCurdy, C. R., Sufka, K. J., Smith, G. H., Warnick, J. E., & Nieto, M. J. (2006). Antinociceptive profile of salvinorin A, a structurally unique kappa opioid receptor agonist. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 83(1), 109-113.  
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2005.12.011>
- Miller, B. L., Griffin, O. H., Gibson, C. L., & Khey, D. N. (2009). Trippin' on Sally D: Exploring predictors of *Salvia divinorum* experimentation. *Journal of Criminal Justice*, 37(4), 396-403. <https://doi.org/10.1016/j.jcrimjus.2009.06.010>



- Nagase, H., & Fujii, H. (2013). Essential structure of the  $\kappa$  opioid receptor agonist nalfurafine for binding to the  $\kappa$  receptor. *Current Pharmaceutical Design*, 19(42), 7400-7414. <https://doi.org/10.2174/138161281942140105165011>
- Ortega, A., Blount, J. F., & Manchand, P. S. (1982). Salvinorin, a new trans-neoclerodane diterpene from *Salvia divinorum*(Labiatae). *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 0, 2505-2508. <https://doi.org/10.1039/P19820002505>
- Paudel, M. K., Shirota, O., Sakamoto, S., Morimoto, S., & Tanaka, H. (2017). An immunochromatographic assay for rapid detection of salvinorin A. *Journal of Immunoassay & Immunochemistry*, 38(4), 438-448. <https://doi.org/10.1080/15321819.2017.1324797>
- Paudel, M. K., Shirota, O., Sasaki-Tabata, K., Tanaka, H., Sekita, S., & Morimoto, S. (2013). Development of an enzyme immunoassay using a monoclonal antibody against the psychoactive diterpenoid salvinorin A. *Journal of Natural Products*, 76(9), 1654-1660. <https://doi.org/10.1021/np400358n>
- Perron, B. E., Ahmedani, B. K., Vaughn, M. G., Glass, J. E., Abdon, A., & Wu, L.-T. (2012). Use of *Salvia divinorum* in a nationally representative sample. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 38(1), 108-113. <https://doi.org/10.3109/00952990.2011.600397>
- Prisinzano, T. E., Tidgewell, K., & Harding, W. W. (2005). Kappa opioids as potential treatments for stimulant dependence. *The AAPS Journal*, 7(3), E592-599. <https://doi.org/10.1208/aapsj070361>
- Przekop, P., & Lee, T. (2009). Persistent psychosis associated with *salvia divinorum* use. *The American Journal of Psychiatry*, 166(7), 832. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08121759>
- Ranganathan, M., Schnakenberg, A., Skosnik, P. D., Cohen, B. M., Pittman, B., Sewell, R. A., & D'Souza, D. C. (2012). Dose-related behavioral, subjective, endocrine, and psychophysiological effects of the  $\kappa$  opioid agonist Salvinorin A in humans. *Biological Psychiatry*, 72(10), 871-879. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.06.012>
- Reisfield, A. S. (1993). THE BOTANY OF *SALVIA DIVINORUM* (LABIATAE). *SIDA, Contributions to Botany*, 15(3), 349-366.
- Rossi, A., Pace, S., Tedesco, F., Pagano, E., Guerra, G., Troisi, F., Werner, M., Roviezzo, F., Zjawiony, J. K., Werz, O., Izzo, A. A., & Capasso, R. (2016). The hallucinogenic diterpene salvinorin A inhibits leukotriene synthesis in experimental models of inflammation. *Pharmacological Research*, 106, 64-71. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.032>
- Roth, B. L., Baner, K., Westkaemper, R., Siebert, D., Rice, K. C., Steinberg, S., Ernsberger, P., & Rothman, R. B. (2002). Salvinorin A: A potent naturally occurring nonnitrogenous kappa opioid selective agonist. *Proceedings of the*

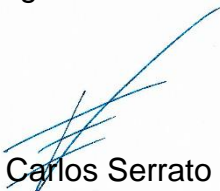
- National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(18), 11934-11939. <https://doi.org/10.1073/pnas.182234399>
- Roth, B. L., Willins, D. L., Kristiansen, K., & Kroeze, W. K. (1998). 5-Hydroxytryptamine<sub>2</sub>-family receptors (5-hydroxytryptamine<sub>2A</sub>, 5-hydroxytryptamine<sub>2B</sub>, 5-hydroxytryptamine<sub>2C</sub>): Where structure meets function. *Pharmacology & Therapeutics*, 79(3), 231-257. [https://doi.org/10.1016/s0163-7258\(98\)00019-9](https://doi.org/10.1016/s0163-7258(98)00019-9)
- Schmidt, M. S., Prinszano, T. E., Tidgewell, K., Harding, W., Butelman, E. R., Kreek, M. J., & Murry, D. J. (2005). Determination of Salvinorin A in body fluids by high performance liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization. *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 818(2), 221-225. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2004.12.041>
- Siebert, D. J. (2004). Localization of salvinorin A and related compounds in glandular trichomes of the psychoactive sage, *Salvia divinorum*. *Annals of Botany*, 93(6), 763-771. <https://doi.org/10.1093/aob/mch089>
- State of Michigan Ninety-fifth Legislature. (2010). *Enrolled House Bill 6038*. Public Act 171.
- Sumnall, H. R., Measham, F., Brandt, S. D., & Cole, J. C. (2011). *Salvia divinorum* use and phenomenology: Results from an online survey. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 25(11), 1496-1507. <https://doi.org/10.1177/0269881110385596>
- Teksin, Z. S., Lee, I. J., Nemieboka, N. N., Othman, A. A., Upreti, V. V., Hassan, H. E., Syed, S. S., Prinszano, T. E., & Eddington, N. D. (2009). Evaluation of the transport, in vitro metabolism and pharmacokinetics of Salvinorin A, a potent hallucinogen. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft Fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.*, 72(2), 471-477. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2009.01.002>
- Tomasiewicz, H. C., Todtenkopf, M. S., Chartoff, E. H., Cohen, B. M., & Carlezon, W. A. (2008). The kappa-opioid agonist U69,593 blocks cocaine-induced enhancement of brain stimulation reward. *Biological Psychiatry*, 64(11), 982-988. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.029>
- Tsujikawa, K., Kuwayama, K., Miyaguchi, H., Kanamori, T., Iwata, Y. T., & Inoue, H. (2009). In vitro stability and metabolism of salvinorin A in rat plasma. *Xenobiotica; the Fate of Foreign Compounds in Biological Systems*, 39(5), 391-398. <https://doi.org/10.1080/00498250902769967>
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2021). *Drogas sintéticas y nuevas sustancias psicoactivas en América Latina y el Caribe 2021. Programa Global SMART*. 56.

- Valdés, L. J., Díaz, J. L., & Paul, A. G. (1983). Ethnopharmacology of ska María Pastora (*Salvia divinorum*, Epling and Játiva-M.). *Journal of Ethnopharmacology*, 7(3), 287-312. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(83\)90004-1](https://doi.org/10.1016/0378-8741(83)90004-1)
- World Health Organization. (1994). *Glosario de términos de alcohol y drogas: Vol. Lexicon of psychiatric and mental health terms* (2<sup>nd</sup> ed). Organización Mundial de la Salud.
- Wu, C.-H., Wang, C.-C., & Kennedy, J. (2011). Changes in herb and dietary supplement use in the U.S. adult population: A comparison of the 2002 and 2007 National Health Interview Surveys. *Clinical Therapeutics*, 33(11), 1749-1758. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.09.024>
- Yan, F., & Roth, B. L. (2004). Salvinorin A: A novel and highly selective kappa-opioid receptor agonist. *Life Sciences*, 75(22), 2615-2619. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.07.008>
- Zawilska, J. B., & Wojcieszak, J. (2013). *Salvia divinorum*: From Mazatec medicinal and hallucinogenic plant to emerging recreational drug: RECREATIONAL USE OF SALVIA DIVINORUM. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 28(5), 403-412. <https://doi.org/10.1002/hup.2304>
- Zhou, L., Lovell, K. M., Frankowski, K. J., Slauson, S. R., Phillips, A. M., Streicher, J. M., Stahl, E., Schmid, C. L., Hodder, P., Madoux, F., Cameron, M. D., Prisinzano, T. E., Aubé, J., & Bohn, L. M. (2013). Development of functionally selective, small molecule agonists at kappa opioid receptors. *The Journal of Biological Chemistry*, 288(51), 36703-36716. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.504381>

### **Vo.Bo de los asesores**



Dra. Norma Angélica Noguez Méndez. No. eco. 17902



Dr. Erasmo Carlos Serrato Auld

Ced. Prof. 6655317