

Ana Elda Maqueda Sánchez

Grupo de Neuropsicofarmacología Humana - Hospital de la Santa Creu y Sant Pau

Avenida Sant Antoni Maria Claret, 167

08025 Barcelona – España

Estimado Honorable Doctor Manuel Mondragón y Kalb:

Este escrito presenta las importantes propiedades medicinales de la planta *Salvia divinorum* y de su principio activo, la salvinorina A. También expone y detalla objeciones al informe publicado por la Comisión Nacional Contra las Adicciones donde se realiza la siguiente propuesta (cito textualmente): “Propuesta de Inclusión de la Salvia Divinorum y la Salvinorina A en el listado de sustancias con efectos psicotrópicos que se encuentran previstas en el artículo 245 de la Ley General de Salud (donde se encuentra enlistada la mescalina) en la fracción I”.

Llevo 7 años dedicándome a estudiar en profundidad la *Salvia divinorum* y la salvinorina A. Soy licenciada en Psicología, máster en Neurociencia, y doctoranda en Farmacología por la Universidad Autónoma de Barcelona. Tanto mi trabajo de maestría como mi tesis doctoral analizan la farmacología humana de la *Salvia divinorum* y la salvinorina A. He participado en dos experimentos científicos en los que hemos administrado dosis crecientes de salvinorina A a voluntarios sanos, en el departamento de Neuropsicofarmacología Humana del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau de Barcelona. En dichos experimentos estoy trabajando en colaboración con otros científicos, como el Doctor Jordi Riba, director del departamento, y el Doctor Peter H. Addy de la Universidad de Yale.

Durante los últimos 4 años he realizado trabajo de campo donde la *Salvia divinorum* es endémica, en la Sierra Madre Oriental de Oaxaca. En concreto en el área habitada por el pueblo Mazateco, quienes llevan siglos empleando esta planta por sus propiedades medicinales. Durante mi trabajo de campo con los mazatecos, he realizado entrevistas y recogido datos científicos documentando los usos actuales de la *Salvia Divinorum*, a la que los mazatecos conocen en su lengua como Xka Pastora (xka significa hoja o hierba).

El uso de la *Salvia divinorum* o Xka Pastora por los mazatecos continua muy vivo a día de hoy. Los médicos tradicionales mazatecos emplean las hojas de la planta como un tratamiento eficaz para diversas afecciones, así como para realizar ceremonias y modificar su estado de conciencia, siendo capaces de diagnosticar, y de solucionar problemas en su comunidad.

Esta investigación etnobotánica me ha llevado a fundar la organización sin ánimo de lucro 'Xka Pastora. Centro Internacional para la Investigación y Conservación Etnobotánica de la *Salvia divinorum*'. Entre los objetivos de la ONG están: 1) promover la investigación científica de la *Salvia divinorum* e integrar sus usos terapéuticos tradicionales en la práctica médica 2) promover y llevar a cabo investigaciones etnobotánicas para recopilar y preservar el conocimiento nativo 3) divulgar y educar con información objetiva, veraz y actualizada sobre la *Salvia divinorum* y la salvinorina A y 4) garantizar la conservación de la *Salvia divinorum* como especie botánica.

Por todo ello, considero que estoy capacitada para exponer sobre la *Salvia divinorum* los siguientes hechos:

### **Propiedades medicinales**

Existen aproximadamente mil especies de *Salvia* en todo el mundo. El nombre del género *Salvia*

deriva del Latín *salvare*, que significa “curar” o “salvar”. Las palabras *salvación* y *salvador* también provienen de esta misma raíz latina. La *Salvia divinorum* es una de entre todas las especies de salvias que son reconocidas mundialmente por sus múltiples propiedades medicinales.

México es el quinto país del mundo en riqueza vegetal. Contiene el 20 por ciento de las especies de plantas de todo el planeta, y más de la mitad son endémicas mexicanas. Entre ellas, la *Salvia divinorum* es endémica de la región Mazateca, ubicada en las montañas de la Sierra Madre Oriental de Oaxaca. El pueblo Mazateco emplea esta planta por sus propiedades psicoactivas y como un tratamiento eficaz para la artritis y la inflamación, los dolores de cabeza, problemas gastrointestinales, para el tratamiento de disfunciones eliminatorias, y para tratar las adicciones. La validez de cada una de estas diferentes aplicaciones está bien documentada en recientes hallazgos farmacológicos.

La salvinorina A es un terpeno presente en las hojas de la planta *Salvia divinorum*. Actúa como un potente y altamente selectivo agonista del receptor kappa opioide, por lo que tiene un enorme potencial para el desarrollo de una amplia variedad de medicamentos valiosos. Entre ellos, los más prometedores incluyen analgésicos seguros sin propiedades adictivas, antiinflamatorios, antidepresivos, neuroprotectores, anestésicos de corta duración que no depriman la respiración, medicación para tratar la adicción al alcohol y a los estimulantes, medicamentos para trastornos como la esquizofrenia, el trastorno bipolar y la enfermedad de Alzheimer, y medicamentos para tratar diversos tipos de cáncer.

Los agonistas de los receptores kappa opioides son de especial interés para la farmacología porque proveen de medicaciones eficaces para el dolor sin generar hábito y sin producir dependencia. De hecho, la evidencia actual indica que los agonistas de los receptores kappa son en realidad “aversivos” (lo opuesto a adictivos). Esto es una ventaja importante sobre los analgésicos más potentes que se prescriben a día de hoy. La eficacia de la salvinorina A como analgésico se ha demostrado de manera repetida en estudios con animales. La salvinorina A también tiene efectos antiinflamatorios. Los usos tradicionales de los mazatecos de la *Salvia divinorum* para el tratamiento de la artritis y los dolores de cabeza atestiguan su efectividad como analgésico y antiinflamatorio.

La habilidad de la salvinorina A para bloquear la percepción del dolor también sugiere que pudiera ser eficaz como anestésico de corta duración. El hecho de que no deprime la respiración es particularmente interesante porque indica que la salvinorina A pudiera ser mucho más segura que los anestésicos generales que se emplean en la actualidad.

El Doctor Karl Hanes publicó en el *Journal of Clinical Psychopharmacology* el caso de una paciente que trató eficazmente su depresión crónica empleando hojas de *Salvia divinorum*. Después publicó otro artículo refiriendo que había obtenido los mismos resultados positivos al prescribir la planta a otros pacientes que sufrían de depresión clínica, siendo de especial interés el hecho de que dichos pacientes obtuvieron un alivio persistente de sus síntomas depresivos con solo unos pocos tratamientos. Muy al contrario que con el régimen de medicación continuo requerido con los antidepresivos convencionales como el Prozac, que en la mayoría de los casos solamente ofrece alivio sintomático de la depresión, la *Salvia divinorum* parece producir una mejoría clínica de larga duración.

En estudios con animales la salvinorina A también se ha mostrado eficaz en proteger al cerebro de daños durante la hipoxia y la isquemia, disminuyendo la mortalidad neonatal.

La salvinorina A inhibe la motilidad intestinal y reduce el dolor abdominal en el síndrome del colon irritable, estando en concordancia con los usos tradicionales mazatecos.

Teniendo en cuenta que la salvinorina A altera diferentes modalidades de la percepción actuando en los receptores kappa opioides, parece claro que estos receptores juegan un papel clave en la modulación de la percepción y la conciencia humana. Esto sugiere la posibilidad de que nuevos compuestos derivados de la salvinorina A pudieran ser eficaces para el tratamiento de trastornos que

se manifiestan con alteraciones de la percepción (esquizofrenia, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer). Esta es una prometedora área de investigación que es importante desarrollar.

Los terpenos presentes en la *Salvia divinorum* y en otras especies de Salvias tienen propiedades anti-cancer en diversos tipos de tumores. Cuando existen tumores en el cerebro, una de las dificultades de la terapéutica es conseguir que los medicamentos atraviesen la barrera hematoencefálica y alcancen el tumor. El terpeno salvinatorina A es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica en menos de un minuto y llegar hasta tumores presentes en el encéfalo y en estructuras del Sistema Nervioso Central. Análogos de la salvinatorina A han demostrado propiedades anti-proliferativas inhibiendo el crecimiento de entre el 77 y el 86% de las células tumorales en el cáncer de mama.

La *Salvia divinorum* tiene varias propiedades que la harían eficaz como coadyuvante de la psicoterapia: produce un estado de profunda introspección, mejora la capacidad para recordar episodios biográficos, y ofrece acceso a áreas de la psique que no son fácilmente alcanzables de ordinario. Este posible uso psicoterapéutico no es nuevo: los mazatecos llevan cientos de años empleando las hojas de la planta para este fin, estableciendo un diálogo entre paciente y curandero hasta dilucidar cuál es el problema y la posible solución.

La salvinatorina A también es una importante guía neuroquímica para estudiar el sistema neurotransmisor de las dinorfinas – receptores kappa opioide, siendo útil para la investigación de los mecanismos neurológicos de la percepción y la conciencia.

Dado que salvinatorina A pertenece a una clase química completamente diferente a cualquier otro ligando de receptores opioides previamente identificado, resulta un cabeza de serie de toda una nueva familia de compuestos, y es de enorme interés para la farmacología y para la medicina moderna al abrir una nueva área para el futuro desarrollo de medicamentos que alivien el sufrimiento humano.

### **La *Salvia divinorum* no tiene potencial de abuso**

Existen diversos malentendidos sobre la *Salvia divinorum* que se han hecho populares. Pudiera ser que las intenciones de la Comisión Nacional Contra las Adicciones para ilegalizar esta planta estuvieran basadas en estos malentendidos, y en falta de una información actualizada. Muchos de estos malentendidos tienen su origen en historias sensacionalistas presentadas por periodistas mal informados.

La realidad es que los efectos de la *Salvia divinorum* no resultan atractivos para los usuarios de drogas con fines recreativos. La DEA (Drug Enforcement Administration) concluyó que la mayoría de la gente que prueba la planta no disfruta de sus efectos y no continúa empleándola. Los efectos psicoactivos de esta planta suelen ser desagradables para la mayoría, y el estado ansioso que pudiera evocar se limita a la breve duración de los efectos, que pueden ser interrumpidos hablando a la persona o produciendo otro sonido.

La planta produce un estado alterado de conciencia, pero no es ni euforizante ni estimulante. En los estudios científicos llevados a cabo en voluntarios con experiencia previa en el uso de sustancias psicoactivas a los que se les administró *Salvia divinorum* fumada o salvinatorina A pura inhalada, los participantes refirieron de manera unánime que los efectos son totalmente diferentes a cualquier otra sustancia psicoactiva que hubieran probado con anterioridad.

La *Salvia divinorum* induce un estado de auto-conciencia personal aumentado. Por esta razón, algunas personas la emplean de manera responsable para la meditación, la contemplación, y para la reflexión espiritual y terapéutica. Hay personas que tienen curiosidad por los efectos de la Salvia, pero incluso éstas emplean la planta de manera muy poco frecuente. Por su capacidad de aumentar la auto-conciencia personal, carece de utilidad como droga de escape. Sus efectos al ser consumida de manera recreativa no responsable pueden ser desagradables, y ello por supuesto provoca que el

consumo no se repita.

La *Salvia divinorum* no crea hábito ni es adictiva. Esto se ha demostrado en varios estudios con animales a lo largo de los últimos años, y ha sido de nuevo reconfirmado en un estudio publicado en Enero de 2015 en el *Journal of Psychopharmacology* (Serra et al., 2015). En este estudio, los autores concluyen que aunque la salvinorina A afecta a la transmisión de dopamina en el núcleo accumbens, demuestra ser diferente a otros compuestos que actúan en el mismo área cerebral y que tienen potencial de abuso: la salvinorina A ni instaura ni mantiene el comportamiento de auto-administración en los animales.

De hecho, la investigación en animales muestra que la salvinorina A tiene propiedades anti-adictivas. La investigación actual para el desarrollo de medicamentos para tratar la adicción a estimulantes como la cocaína, y al alcohol, muestra que la salvinorina A resulta extremadamente prometedora en el tratamiento de las adicciones. Una vez más, nada de esto es nuevo: los mazatecos emplean las hojas de la *Salvia Divinorum* para tratar la adicción al alcohol y a los disolventes volátiles.

### **Seguridad**

La *Salvia divinorum* no es tóxica. Se han llevado a cabo estudios toxicológicos por distintos grupos de investigación: Dr. Leander Valdés de la Universidad de Michigan; Jeremy Stewart de la Universidad de Mississippi; Dr. Frank Jaksch de Chromadex Inc.; Dr. Wayne Briner de la Universidad de Nebraska.

Ni la *Salvia divinorum* ni la salvinorina A mostraron toxicidad en ninguno de estos estudios.

No se han encontrado efectos tóxicos en ninguno de los órganos de animales de laboratorio, ni en la administración aguda de la sustancia ni tampoco a largo plazo, incluso administrándoles dosis mucho más altas que las que ningún ser humano pudiera llegar a consumir.

No existen casos registrados por sobredosis ni muertes como resultado de consumir *Salvia divinorum*.

Existe una amplísima evidencia empírica que indica que la *Salvia divinorum* es una planta segura. En ninguno de los estudios realizados en humanos desde el comienzo de la investigación con esta planta hasta el día de hoy, e incluyendo los estudios realizados por nuestro grupo de investigación, nunca se ha referido ninguna reacción tóxica.

Además, los mazatecos que han usado la *Salvia divinorum* durante cientos de años en diversas dosificaciones que van desde algunos pares de hojas a cientos de ellas, no atribuyen ninguna propiedad tóxica a la planta.

### **Conclusiones**

La *Salvia divinorum* tiene amplias aplicaciones terapéuticas y posee un enorme valor medicinal.

La *Salvia divinorum* no presenta riesgo alguno para la salud pública. Carece de potencial de abuso y de toxicidad.

La *Salvia divinorum* no cumple los criterios expuestos en la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, Capítulo VI sobre Sustancias Psicotrópicas, artículo 245, fracción I: “Las que tienen valor terapéutico escaso o nulo y que, por ser susceptibles de uso indebido o abuso, constituyen un problema especialmente grave para la salud pública”. Tampoco es aplicable la inclusión de la *Salvia divinorum* en ninguno de los otros supuestos contemplados en las siguientes fracciones del artículo 245.

La inclusión de la *Salvia divinorum* o de la salvinorina A en listas de sustancias reguladas no está

científicamente justificada.

El Informe Mundial sobre Drogas publicado en el año 2014 por la Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito no hace ninguna alusión ni menciona a la *Salvia divinorum* ni a la salvinorina A.

Así mismo, se estaría poniendo freno a la investigación científica, ya que la salvinorina A es virtualmente imposible de producir de manera sintética. Por ello, es muy importante que la planta entera de la que se extrae este compuesto, la *Salvia divinorum*, permanezca disponible para que los investigadores podamos continuar avanzando en su estudio. Teniendo en cuenta que la *Salvia divinorum* es endémica de México, y que a lo largo de los siglos esta planta es muy probable que haya ido sufriendo variaciones, el estudio de su diversidad genética en su hábitat de origen pudiera continuar proporcionando aplicaciones medicinales nuevas que contribuyan a aliviar el sufrimiento humano.

Es de **extrema importancia** tener en cuenta el hecho de que la *Salvia divinorum* rara vez produce semillas: su viabilidad reproductiva en estado salvaje es muy baja. La *Salvia divinorum* se reproduce por esquejes realizados por los humanos, la planta depende de nuestro interés para poder reproducirse y sobrevivir. Por ello, la prohibición del uso, cultivo, consumo, manejo, o tenencia, en el país de donde es endémica la *Salvia divinorum*, en México, conllevaría su posible extinción.

Debemos al pueblo Mazateco que esta planta única haya sobrevivido hasta nuestros días. Han sido los mazatecos, generación tras generación, plantando esquejes en sus hogares y terrenos a lo largo de los siglos, quienes nos han permitido al conjunto de la humanidad conocer las propiedades medicinales de la *Salvia divinorum*.

Le agradezco enormemente haber tomado tiempo en leer este escrito. Por favor, no dude en contactarme para cualquier información adicional.

Atentamente,

Ana Elda Maqueda Sánchez

En Barcelona, a 21 de Mayo de 2015

Esta carta cuenta con el apoyo de los siguientes investigadores:

- ☒ Peter H Addy, PhD, Associate Research Scientist, Yale University School of Medicine. Connecticut, USA.
- ☒ José Carlos Bouso, PhD, Scientific Projects Director. ICEERS - International Center for Ethnobotanical Education, Research & Service. Barcelona, España.
- ☒ Rafael Guimarães dos Santos, PhD, Department of Neuroscience and Behavior, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Brazil.
- ☒ Jordi Riba, PhD, Senior Research Scientist, Hospital de la Santa Creu y Sant Pau. Barcelona, España.
- ☒ Daniel Siebert. The *Salvia divinorum* Research and Information Center. California, USA.
- ☒ Héctor Vargas Pérez. Associate Research Scientist, Neurobiological Research Group, University of Toronto. Toronto, Canada.

## Referencias

- Addy PH (2012), Acute and post-acute behavioral and psychological effects of salvinorin A in humans. *Psychopharmacology (Berl)*, 220:195-204.
- Akaberi M, Mehri S, Iranshahi M (2015), Multiple pro-apoptotic targets of abietane diterpenoids from *Salvia* species. *Fitoterapia*, 100C:118-132.
- Aviello G, Borrelli F, Guida F, Romano B, Lewellyn K, De Chiaro M, Luongo L, Zjawiony JK, Maione S, Izzo AA, 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 (Berl)*, 891-902.
- Chavkin C, Sud S, Jin W, Stewart J, Zjawiony JK, Siebert DJ, Toth BA, Hufeisen SJ, Roth BL (2004), Salvinorin A, an active component of the hallucinogenic sage *Salvia divinorum* is a highly efficacious kappa-opioid receptor agonist: Structural and functional considerations. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 308(3), 1197-1203.
- Chen C, Cui X, Matsunaga F, Ma J, Ma N, Abel T, Liu R (2014), Salvinorin A decreases mortality and improves neurological outcome in a neonatal mouse hypoxia model. *Translational Perioperative and Pain Medicine*, 9–13.
- Dos Santos RG, Crippa JA, Machado-de-Sousa JP, Hallak JE (2015), Salvinorin A and Related Compounds as Therapeutic Drugs for Psychostimulant-Related Disorders. *Current Drug Abuse Review*.
- Drug Enforcement Administration (2003), "Information Bulletin: *Salvia Divinorum*". *Microgram Bulletin*. XXXVI (6).
- Fichna J, Dickey M, Lewellyn K, Janecka A, Zjawiony JK, MacNaughton WK, Storr MA (2012), Salvinorin A has anti-inflammatory and antinociceptive effects in experimental models of colitis in mice mediated by KOR and CB1 receptors. *Inflammatory bowel diseases*, 18(6), 1137-1145.
- Freeman KB, Naylor JE, Prisinzano TE, Woolverton WL (2014), Assessment of the kappa opioid agonist, salvinorin A, as a punisher of drug self-administration in monkeys. *Psychopharmacology (Berl)*.
- Griffin OH, Miller BL, Khey DN (2008), Legally High? Legal Considerations of *Salvia divinorum*. *Journal of Psychoactive Drugs* 40 no. 2: 188
- Guida F, Luongo L, Aviello G, Palazzo E, De Chiaro M, Gatta L, Boccella S, Marabese I, Zjawiony JK, Capasso R, Izzo AA, de Novellis V, Maione S (2012), Salvinorin A reduces mechanical allodynia and spinal neuronal hyperexcitability induced by peripheral formalin injection. *Molecular Pain*, 8:60.
- Hanes KR (2001), Antidepressant effects of the herb *Salvia divinorum*. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21, 634-635.
- Hanes KR (2003), *Salvia divinorum*: Clinical and research potential. *MAPS Bulletin*, 13(1), 18-20.
- Informe Mundial sobre las Drogas 2014 [https://www.unodc.org/documents/wdr2014/V1403603\\_spanish.pdf](https://www.unodc.org/documents/wdr2014/V1403603_spanish.pdf)
- Johnson MW, MacLean KA, Reissig CJ, Prisinzano TE, Griffiths RR (2011), Human psychopharmacology and dose-effects of salvinorin A, a kappa opioid agonist hallucinogen present in the plant *Salvia divinorum*. *Drug and Alcohol Dependency*, 115: 150-155.
- Kivell BM, Ewald AW, Prisinzano TE (2014), Salvinorin A analogs and other kappa opioid receptor compounds as treatments for cocaine abuse. *Advances in Pharmacology*, 481–511
- McCurdy CR, Sufka KJ, Smith GH, Warnick JE, Nieto MJ (2006), Antinociceptive profile of salvinorin A, a structurally unique kappa opioid receptor agonist. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 83, 109-113.
- Morani AS, Kivell B, Prisinzano TE, Schenk S (2009), Effect of kappa-opioid receptor agonists U69593, U50488H, spiradoline and salvinorin A on cocaine-induced drug-seeking in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 94: 244-249.
- Mowry M, Mosher M, Briner W (2003), Acute physiologic and chronic histologic changes in rats and mice exposed to the unique hallucinogen salvinorin A. *Journal of Psychoactive Drugs*, 35, 379 - 382.
- Ortega A, Blount JF, Manchand PS (1982), Salvinorin, a new trans-neoclerodane diterpene from *Salvia divinorum* (Labiatae). *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*, 1, 2505-2508.
- Ott J (1995), Ethnopharmacognosy and human pharmacology of *Salvia divinorum* and salvinorin A. *Curare* 18, 103–129.
- Prisinzano TE, Tidgewell K, Harding WW (2005), Kappa opioids as potential treatments for stimulant

- dependence. *American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*, 7(3), E592-9.
- Roth BL, Baner K, Westkaemper R, Siebert D, Rice KC, Steinberg S, Ernsberger P, Rothman RB (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.
- Serra V, Fattore L, Scherma M, Collu R, Spano MS, Fratta W, Fadda P (2015), Behavioral and Neurochemical Assessment of Salvinorin A Abuse Potential in the Rat. *Psychopharmacology (Berl)*, 232(1): 91-100.
- Siebert DJ (1994), *Salvia divinorum* and salvinorin A: New pharmacologic findings. *Journal of Ethnopharmacology*, 43(1), 53-56.
- Simonson B, Morani AS, Ewald AW, Walker L, Kumar N, Simpson D, Miller JH, Prisinzano TE, Kivell BM (2014), Pharmacology and anti-addiction effects of the novel kappa opioid receptor agonist Mesyl Sal B, a potent and long-acting analogue of salvinorin A. *British Journal of Pharmacology*, 172(2):515-31.
- Su D, Riley J, Kiessling WJ, Armstead WM, Liu R (2011), Salvinorin A produces cerebrovasodilation through activation of nitric oxide synthase,  $\kappa$  receptor, and adenosine triphosphate-sensitive potassium channel. *Anesthesiology*, 374-9.
- Tejeda HA, Shippenberg TS and Henriksson R (2012), The dynorphin/kappa-opioid receptor system and its role in psychiatric disorders. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 69: 857-896.
- Valdés LJ, Díaz JL, Ara G P (1983), Ethnopharmacology of Ska Maria Pastora (*Salvia Divinorum*, Epling and Jativa-M.). *Journal of Ethnopharmacology*, Vol 7, 1983; 287-312
- Valdés LJ III (1994), *Salvia divinorum* and the unique diterpene hallucinogen, salvinorin (divinorin) A. *Journal of Psychoactive Drugs*, 26(3), 277-283.
- Vasiljevik T, Groer CE, Lehner K, Navarro H, Prisinzano TE (2014), Studies toward the Development of Antiproliferative Neoclerodanes from Salvinorin A. *Journal of Natural Products*.
- Walker BM, Valdez GR, McLaughlin JP, McLaughlin JP (2012), Targeting dynorphin/kappa opioid receptor systems to treat alcohol abuse and dependence. *Alcohol*, 46: 359-370.
- Wang Z, Ma N, Riley J, Armstead WM, Liu R (2012), Salvinorin A Administration after Global Cerebral Hypoxia/Ischemia Preserves Cerebrovascular Autoregulation via Kappa Opioid Receptor in Piglets. *Public Library of Science*, 7(7): e41724.