

Salvia

Fitoquímica, farmacología y terapéutica

■ TERESA ORTEGA HERNÁNDEZ-AGERO, M.^a EMILIA CARRETERO ACCAME,
ÁNGEL M.^a VILLAR DEL FRESNO • Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. UCM.

Este artículo revisa las propiedades medicinales de la salvia. En él se describen los caracteres botánicos de esta planta, su composición química y las actividades farmacológicas, así como la toxicidad y los efectos adversos asociados a su posología.

Con el nombre de salvias se conoce una serie de plantas, pertenecientes al género botánico *Salvia*. Este nombre deriva del latín *salvere* (ser salvado) debido a sus cualidades curativas, que son conocidas desde la antigüedad y gozan de la consideración de panacea. La salvia fue empleada por egipcios, griegos y romanos en el tratamiento de ulceraciones. Ya Plinio el Viejo le adjudicaba un efecto beneficioso para incrementar la memoria y en forma de deccociones o vinos para el tratamiento de afecciones de la cavidad bucofaríngea.

CARACTERES BOTÁNICOS

El género de la salvia es muy amplio (incluye aproximadamente 900 especies) y pertenece al orden *Lamiales*, a la familia *Lamiaceae* y a la subfamilia



Lamioideas, distribuida por todo el mundo.

Se trata de plantas herbáceas con tallos tetragonos, hojas simples, opuestas y decusadas carentes de estípulas y flores en inflorescencias bracteadas, cimosas o racemosas. Las flores son zigomorfas y pentámeras con cáliz bilabiado persistente con 5 sépalos parcialmente soldados en una estructura tubulosa. La corola está constituida por 5 pétalos soldados.

Por lo general, son plantas muy aromáticas, muchas de ellas aclimatadas a los países mediterráneos. Algunas especies pertenecientes a este género tienen interés en jardinería como ornamentales.

La especie oficial (*Salvia officinalis* L.) es de origen mediterráneo, donde crece de forma espontánea y se cultiva principalmente sobre suelos calcáreos. Es un arbusto perenne cuyas hojas, de tamaño variable según sea su posición en el tallo, son lanceoladas, pubescentes, de color gris verdoso y con la superficie rugosa. Las flores, agrupadas en verticilos, son de color azul-violáceo.

La parte de la planta que se emplea como droga son las hojas. En numerosas farmacopeas figura como droga la hoja desecada, entera o troceada de la especie *Salvia officinalis* L. (foto de apertura y fig. 1), sin embargo también en algunas se considera como droga la *Salvia lavandulifolia* Vahl (antes subespecie de *Salvia officinalis* L.) o salvia de España y *Salvia sclarea* L. La monografía de *Salvia officinalis* L. publicada por The European Scientific Cooperative on Phytoteraphy (ESCOF) en marzo de 1996 indica que las hojas desecadas de salvia deben contener como mínimo un 1,5% V/m de aceite esencial.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Todas las salvias presentan una composición química compleja con abundantes metabolitos de naturaleza terpenica: monoterpenos y sesquiterpenos constitutivos de sus aceites esenciales, diterpenos (carnosol, rosmanol, epirosmanol, ácido carnósico) y triterpenos derivados del ursano y oleanano. Además poseen abundantes compuestos fenólicos: flavonoides con sustituyentes sobre el C-6 y ácidos fenólicos, principalmente ácido rosmarínico (fig. 2).

S. officinalis L. contiene: aceite esencial (0,8-2,5%), taninos condensados (3-7%, salviatanino), ácidos fenólicos (rosmarínico, cafeico, clorogénico, ferúlico, etc.), flavonoides (1-3%, luteolina, apigenina, genkwanina, hispidulina, cirsimaritina, 5,6,7-4'-tetrametoxiflavona [5-O-metilsalvigenina], nepetina, cirsiliol y sus heterósidos),

Fig. 1. *Salvia officinalis* L.



α -D-glucósidos de timol, mentol y tuyol, diterpenos (carnosol, ácido carnósico y rosmanol), triterpenos (α -amirina y β -amirina, betulina y ácidos ursólico y oleanólico y sus derivados hidroxilados), fitosteroles (β -sitosterol, estigmasterol) (Lu y Foo, 2000; Wang et al, 2000; Miura et al, 2001).

Los componentes mayoritarios del aceite esencial (tabla I), cuyo contenido mínimo no debe ser inferior al 1,5% (V/m), son por lo general cetonas monoterpénicas bicíclicas: α -tuyona, y en menor proporción, β -tuyona

(fig. 3). Además contiene alcanfor, 1,8-cineol y borneol libre y esterificado. Sin embargo, la composición de este aceite esencial varía considerablemente según el órgano vegetal utilizado en la extracción y la estación del año en que se haya recolectado. Por ejemplo, en estudios realizados sobre distintos cultivos de *S. officinalis* L. se ha comprobado que entre diciembre y abril desciende significativamente la concentración de monoterpenos oxigenados (α -tuyona y alcanfor) y aumenta el porcentaje de hidrocarburos monoterpénicos (α -pineno y β -pineno y canfeno) (Santos y Fernandes, 2001).

ACTIVIDADES FARMACOLÓGICAS

A la *Salvia officinalis* le han sido atribuidas numerosas actividades farmacológicas en la medicina tradicional; sin embargo, sólo algunas han sido validadas científicamente.

Según la Comisión E alemana, las hojas manifiestan actividad antibacteriana, fungistática y virostática. Es además astringente e inhibidora de la sudoración.

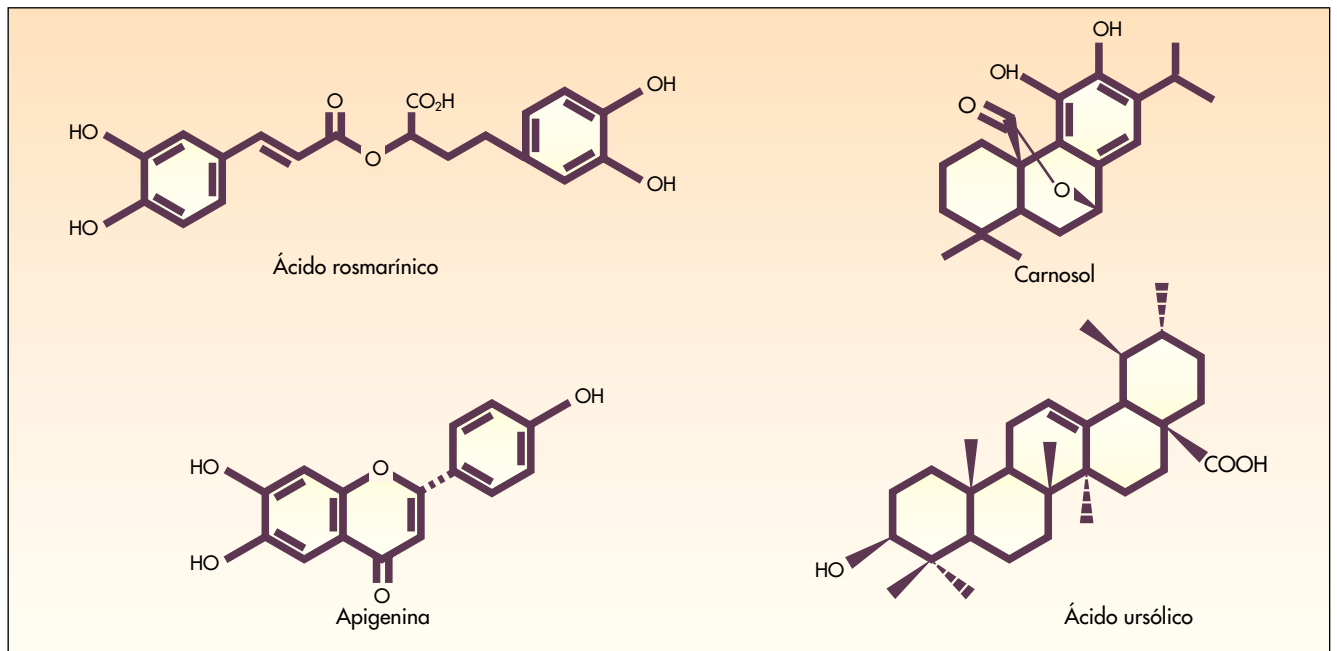
Estudios realizados en animales de experimentación (fleón de cobaya) han demostrado la actividad espasmolítica del aceite esencial. Parece ser que el efecto es debido a la presencia de alcanfor y acetato de bornilo. Por otra parte, el extracto hidroalcohólico es capaz de inhibir las contracciones inducidas por serotonina y acetilcolina, que se debe al efecto a los compuestos fenólicos (Newall, 1996).

Relacionado con esta actividad relajante de musculatura lisa intestinal hay que destacar el trabajo de Todorov et

Tabla I. Composición química del aceite esencial de diversas especies de salvia

%	<i>S. officinalis</i>	<i>S. lavandulifolia</i>	<i>S. sclarea</i>	<i>S. triloba</i>
α -tuyona	18-43			1-5
β -tuyona	3-8,5			
Alcánfor	4,5-24,5	11-36		
1,8-Cineol	5,5-13	11-25		60
Humuleno	0-12			
α -pineno	1-6,5	4-11		
Canfeno	1,5-7			
Limoneno	0,5-3	2-5		
Linalol	< 1	0,5-9	10-20	
Acetato de Bornilo	<2,5			
Sabineno		0,1-3		
Borneol		1-8		
Acetato de Linalilo		<5	45-75	
Terpinen-4-ol		<2		
Germacreno			trazas	
Cariofileno			trazas	

Fuente: Bruneton, 2001.

Fig. 2. Componentes químicos de *Salvia officinalis* L.

al, 1984, que demuestra la actividad hipotensora en gatos del extracto hidro-alcohólico de esta planta, ya que tanto esta especie como *Salvia triloba* son capaces de inhibir las contracciones inducidas por acetilcolina, histamina, serotonina y BaCl₂.

También se ha comprobado en animales de experimentación la actividad

antiinflamatoria. La aplicación tópica de los extractos hexánico y clorofórmico redujo significativamente el edema inducido por aceite de croton en oreja de ratón y resultan inactivos tanto el extracto metanólico como el aceite esencial. Esta actividad antiinflamatoria parece estar relacionada con la presencia en los extractos de componentes tri-

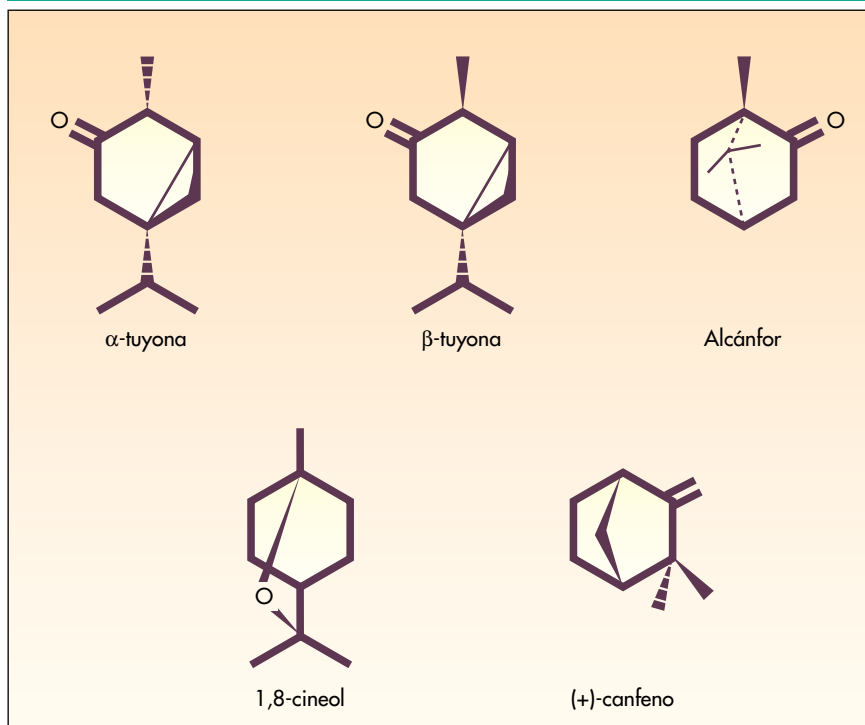
terpénicos como el ácido ursólico (Baričević et al, 2001).

La presencia de un elevado número de compuestos terpénicos le confiere una importante actividad antiséptica. El aceite esencial posee actividad antimicrobiana (frente a *Escherichia coli*, *Shigella sonnei*, distintas especies de *Salmonella*, *Klesbiella*, *Bacillus subtilis*) y antifúngica (*Candida*, *Torulopsis* y *Cryptococcus*) (Newall, 1996). Los diterpenos han mostrado igualmente actividad antiviral frente al virus de la estomatitis vesicular (ESCOV).

Los extractos acuosos son igualmente antisépticos y además poseen actividad antioxidante debido a los ácidos fenólicos libres y en forma heterosídica que contienen (Wang et al, 1999), especialmente el ácido rosmarínico que ha mostrado una capacidad antioxidante similar al ácido ascórbico (Zupko et al, 2001). Por otra parte, también poseen actividad antioxidante algunos de sus componentes diterpénicos.

Existen muy pocos ensayos clínicos sobre la actividad de esta droga. Sus efectos sobre la transpiración se pusieron de manifiesto mediante un ensayo realizado en Alemania sobre 8 pacientes con hiperhidrosis. El tratamiento con extracto seco e infusión (equivalentes a 2,5 g y 4,5 g de hoja seca respectivamente) redujeron la sudoración de forma significativa (< 50%) (Blumenthal et al, 2000).

La salvia ha demostrado también poseer gran utilidad en el tratamiento de algunos síntomas de la menopausia, como son los sofocos o la sudoración,

Fig. 3. Componentes químicos del aceite esencial de *Salvia officinalis* L.

al disminuir estos síntomas. En un ensayo clínico realizado con 30 mujeres menopáusicas a las que se administró un preparado que contenía extractos de alfalfa y salvia, se comprobó una disminución de los síntomas (sofocos), a la que parece añadirse una ligera actividad antidopaminérgica central (De Leo et al, 1998).

USOS

Entre los usos se destacan los siguientes:

- Antiséptico y antiinflamatorio de la cavidad bucofaríngea (gingivitis, estomatitis, faringitis) en forma de gargarismos.
- Tratamiento sintomático de trastornos digestivos (flatulencia, dispepsias) en infusión.
- Antidiaforético (antihidrotico), en la sudoración nocturna excesiva (tuberculosos) e hipersudoración psicósomática.

La salvia ha demostrado actuar sobre los síntomas de la menopausia

Algunas especies (*Salvia fruticosa*) se emplean como aromatizantes en perfumería y cosmética. Además, ha sido utilizada desde la antigüedad como especia. Sin embargo, su uso en alimentación está limitado por la presencia de tuyoas cuyo contenido en los alimentos no debe ser superior de 0,5 mg/kg.

Existen distintas pautas posológicas que se recogen en la tabla II.

TOXICIDAD Y EFECTOS ADVERSOS

La administración prolongada del aceite esencial y del extracto alcohólico puede originar convulsiones epileptiformes. El aceite esencial de *Salvia officinalis* es neurotóxico y puede provocar crisis convulsivas precedidas por vómitos e interrumpidas por episodios de obnubilización, hiporreflexia e hipotonía. En ratas induce convulsiones a la dosis de 0,5 g/kg por vía intra-

Tabla II. Pautas posológicas de *Salvia officinalis* L.

	Vía oral	Vía tópica
Comisión E alemana	4-6 g de hojas/día 0,1-0,3 g aceite esencial/día 2,5-7,5 de tintura	Enjuagues y gargarismos: 2,5 g hojas o 2-3 gotas aceite esencial/100 ml agua (infusión) 5 g extracto alcohólico/200 ml agua Externo: Extracto alcohólico no diluido
ESCOP	Hiperhidrosis*: 1-1,5 g/150 ml agua (infusión) 160 mg exto. acuoso seco (= 880 mg de droga)/3 veces al día	Enjuagues y gargarismos: 3 g/150 ml agua (infusión)

*En la hiperhidrosis se recomienda el tratamiento con una preparación acuosa, durante dos a cuatro semanas

peritoneal y llega a ser letal a 3,2 g/kg. Las DL₅₀ estimadas para el aceite esencial son 2,6 g/kg por vía oral en ratas y 5 g/kg vía intradérmica en conejos (Newall, 1996).

Esta toxicidad, debida principalmente a la presencia de monoterpenos oxigenados (tuyoas o en menor medida al alcanfor), se relaciona con una inhibición del metabolismo oxidativo de las neuronas y/o modulador del canal de cloro asociado al receptor GABA A y presenta una sintomatología similar al antagonista picrotoxina (Hold et al, 2000). Por este motivo, la legislación comunitaria indica que las cantidades de estas tuyoas en los alimentos (al emplear aditivos aromatizantes) no deben superar 0,5 mg/kg en alimentos y bebidas y 5 mg/kg en bebidas alcohólicas.

Como se ha comentado, la composición de este aceite esencial varía estacionalmente. El porcentaje de alcanfor y tuyoas convulsivantes es mayor en invierno, por lo que conviene emplear plantas recolectadas durante la primavera.

Esta planta medicinal nunca se debe utilizar durante períodos largos de tiempo y siempre se deben emplear productos estandarizados con cantidades controladas de principios activos. El aceite esencial y los extractos alcohólicos no deben utilizarse durante el embarazo ni en madres en período de lactancia, ya que algunos constituyentes del aceite esencial son potencialmente tóxicos y además la salvia es antigáctoga.

ACTIVIDADES FARMACOLÓGICAS Y USOS DE OTRAS SALVIAS

Las propiedades antibacterianas de estas plantas, debidas a la presencia de terpenoides, han sido ampliamente

descritas. Por ello se emplean tradicionalmente en diferentes países.

Además, algunas especies de *Salvia* han mostrado actividades farmacológicas de interés.

El extracto acuoso de *S. africana-lutea* L. presenta actividad analgésica y antipirética en el ratón (Amabeoku et al, 2001) y algunos diterpenos naf-toquinónicos (aetiopinona) identificados en la raíz de *S. aethiopsis* han mostrado actividad antiinflamatoria y analgésica central y periférica (Hernández et al, 1995) que parecen estar relacionadas con una inhibición de 5-LO (Benrezzouk et al, 2001).

Algunas especies han mostrado actividad hipoglucemiante como es el caso de *Salvia fruticosa* Mill., recolectada en Chipre, que en forma de extracto acuoso disminuye la absorción intestinal de glucosa en conejos (Perfumi et al, 1991), o el caso de *Salvia lavandulifolia* Vahl. ssp. *oxydon* que reduce los niveles de glucosa a través de un mecanismo de acción complejo en el que interviene una potenciación de la liberación de insulina acompañada de hiperplasia de las células β-pancreáticas, un incremento de la captación periférica de glucosa y una inhibición de su absorción intestinal (Jiménez et al, 1986; Zarzuelo et al, 1990).

En los últimos años ha adquirido una notable importancia una especie de origen chino, *Salvia miltiorrhiza* Bunge, denominada *Tan Seng*, *Tanshen* o *Dansen*, cuyos órganos subterráneos (raíces y rizomas) son empleados en medicina para el tratamiento de afecciones coronarias, especialmente angina de pecho e infarto de miocardio, aterosclerosis cerebral, tromboembolismo y tromboflebitis. El elevado número de investigaciones farmacológicas y clínicas realizadas sobre esta especie mere-

cerían una monografía aparte. Sin embargo, a modo de resumen, se puede decir que en su composición se han identificado varias cetonas (benzofuránicas) y alcoholes (tansinonas, miltirina, tanshinoles, y salvio) y una pequeña proporción de vitamina E. Los efectos más importantes se manifiestan sobre el sistema cardiovascular y la sangre. Existen diferentes ensayos clínicos que validan su eficacia como antianginoso y su efecto protector del daño provocado por infarto de miocardio, ya que es capaz de reducir los síntomas isquémicos y estimular la regeneración del tejido miocárdico. Además, tiene efecto anticoagulante, fibrinolítico y antiagregante plaquetario y sobre el SNC, ligero efecto sedante y analgésico. Por otro lado, también se ha observado que los extractos de esta raíz reducen los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos y tienen actividad antiinflamatoria y antioxidante, por lo que resultan de gran eficacia en el tratamiento de la aterosclerosis (Chen et al, 2001).

La salvia también se emplea como aromatizante en perfumería y cosmética

También para otras especies se han descrito propiedades cardioactivas. Por ejemplo en las raíces de *Salvia amplexicaulis* Lam. se han identificado 5 diterpenoides con actividad hipotensora, probablemente debidas a un efecto vasodilatador (Kolák et al, 2001).

Por último se debe mencionar la especie *S. divinorum* Epling & Jativa cuyo diterpeno neoclerodánico salvivorina A (también llamado divinorina A) parece poseer actividad psicotrópica. Esta especie se ha consumido tradicionalmente en fresco (mascada o en forma de zumo) por los indios Mazatec (Oaxaca, México) como remedio tradicional y en ritos de adivinación. La salvivorina A se transforma en salvivorina B, inactiva, a causa de la acidez gástrica; por esta causa se mascaba, ya que puede ser absorbida directamente por la mucosa oral. Actualmente se consumen las hojas secas fumadas

como sustitutivo de la marihuana en Estados Unidos y algunos países europeos como Suiza. (Valdés, 1994; Giroud et al, 2000). □

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Amabeoku GJ, Eagles P, Scott G, Mayeng I, Springfield E. Analgesic and antipyretic effects of *Dodonaea angustifolia* and *Salvia africana-lutea*. *J Ethnopharmacol* 2001;75(2-3):117-24.
- Baricevic D, Sosa S, Della-Loggia R, Tubaro A, Simonovska B, Krasna A, Zupancic A. Topical anti-inflammatory activity of *Salvia officinalis* L. leaves: the relevance of ursolic acid. *J Ethnopharmacol* 2001;75(2-3):125-32.
- Benrezzouk R, Terencio MC, Ferrándiz ML, Hernández-Pérez M, Rabanal R, Alcaraz MJ. Inhibition of 5-lipoxygenase activity by the natural anti-inflammatory compound aethiopinone. *Inflamm Res* 2001;50(2):96-101.
- Blumenthal M, editor. The Complete German Commission E Monographs. Therapeutic Guide to Herbal Medicines. Austin: American Botanical Council, 1998; p.198.
- Blumenthal M, editor. Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs. Austin: American Botanical Council, 2000; p. 330-4.
- Bruneton J. Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas Medicinales. Zaragoza: Acribia, 2001.
- Cañigüeral S, Vila R, Wichtl M. Plantas medicinales y drogas vegetales para infusión y tisana. Milán: OEMF Internacional, 1998; p. 467-72.
- Chang Huang K. The Pharmacology of Chinese Herbs. Boca Raton: CRC press. 1999, p 91.
- De Leo V, Lanzetta D, Cazzavacca R, Morgante G. Treatment of neurovegetative menopausal symptoms with a phytotherapeutic agent. *Minerva Ginecol* 1998;50(5):207-11.
- Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs. Exeter: ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy), 1996. Fascicule 2.
- Giroud C, Felber F, Augsburger M, Horisberger B, Riier L, Mangin P. *Salvia divinorum*: an hallucinogenic mint which might become a new recreational drug in Switzerland. *Forensic Sci Int* 2000;112(2-3):143-50.
- Hernández-Pérez M, Rabanal RM, de la Torre MC, Rodríguez B. Analgesic, anti-inflammatory, antipyretic and haematological effects of aethiopinone, and o-naphthoquinone diterpenoid from *Salvia aethiopsis* roots and two hemisynthetic derivatives. *Planta Med* 1995; 61(6):505-9.
- Hold KM, Sirisoma NS, Ikeda T, Narahashi T, Casida JE. Alpha-Thujone (the active component of absinth): gamma-aminobutyric acid type A receptor modulation and metabolic detoxification. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(8):3826-31.

- Jiménez J, Risco S, Ruiz T, Zarzuelo A. Hypoglycemic activity of *Salvia lavandulifolia*. *Planta Med* 1986; 261(30):260-2.
- Kolák U, Ari S, Birman H, Hsancebi S, Ulubelen A. Cardioactive diterpenoids from the roots of *Salvia amplexicaulis*. *Planta Med* 2001;67(8):761-3.
- Lu Y, Foo LY. Flavonoid and phenolic glucosides from *Salvia officinalis*. *Phytochemistry* 2000;55(3):263-7.
- Miura K, Kikuzaki H, Nakatani N. Apianane terpenoids from *Salvia officinalis*. *Phytochemistry* 2001;58:1171-5.
- Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal Medicines. A Guide for Healthcare Professionals. London: The Pharmaceutical Press, 1996; p. 231-2.
- Perfumi M, Arnold N, Tacconi R. Hypoglycemic activity of *Salvia fruticosa* Mill. from Cyprus. *J Ethnopharmacol* 1991;34(2-3):135-40.
- Rombi M. 100 Plantas Medicinales. Composition, mode d'action et interet thérapeutique. Niza: Romart, 1998; p. 246-8.
- Santos PC, Fernandes M. Organ and season-dependent variation in the essential oil composition of *Salvia officinalis* L. cultivated at two different sites. *J Agric Food Chem* 2001;49(6):2908-16.
- Todorov S, Philianos S, Petkov V, Harvala C, Zamfirova R, Olimpiou H. Experimental pharmacological study of three species from genus *Salvia*. *Acta Physiopharmacol Bulg* 1984;10(2):13-20.
- Valdes LJ. *Salvia divinorum* and the unique diterpene hallucinogen, Salvinorin (divinorin) A. *J Psychoactive Drugs* 1994;26(3): 277-83.
- Wang M, Shao Y, Li J, Zhu N, Rangarajan M, La Voie EJ, Ho CT. Antioxidative phenolic glycosides from sage (*Salvia officinalis*). *J Nat Prod* 1999;62(3): 454-6.
- Wang M, Kikuzaki H, Zhu N, Sang S, Nakatani N, Ho CT. Isolation and structural elucidation of two new glycosides from sage (*Salvia officinalis* L.) *J Agric Food Chem* 2000; 48(2):235-8.
- Zarzuelo A, Risco S, Gamez MJ, Jimenez J, Camara M, Martínez MA. Hypoglycemic action of *Salvia lavandulifolia* Vahl. Spp. *Oxyodon*: a contribution to studies on the mechanism of action. *Life Sci* 1990;47(11):909-15.
- Zupko I, Hohmann J, Rede D, Falkay G, Janicsak G, Mathe I. Antioxidant activity of leaves of *Salvia* species in enzyme-dependent and enzyme-independent systems of lipid peroxidation and their phenolic constituents. *Planta Med* 2001;67(4):366-8.

Nota aclaratoria

El artículo «Soja: Aplicaciones múltiples» publicado en esta sección el pasado mes de febrero, es obra de M.^a Emilia Carretero Accame y del Dr. Ángel M.^a Villar del Fresno, aunque en el texto sólo se especificaba el nombre de este último autor.