

Aceites vegetales con actividad terapéutica. III.

María Emilia Carretero Accame

Diversas especies vegetales contienen en sus semillas un aceite rico en ácido gamma-linolénico, ácido graso esencial implicado en diferentes e importantes procesos biológicos. Se trata de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y dependiendo de cual es el primer átomo de carbono con doble enlace, se habla de ácidos grasos omega 3 (linolénico) u omega 6 (linoleico). Para que los ácidos grasos esenciales (AGE) realicen sus funciones en el organismo, deben sufrir transformaciones enzimáticas, principalmente a nivel hepático.

Dentro de la denominación de **ácidos grasoos esenciales** se incluyen una serie de ácidos grasos poliinsaturados indispensables para el buen funcionamiento del organismo ya que intervienen en numerosos procesos fisiológicos y bioquímicos relacionados con la regeneración de los tejidos y el crecimiento celular. Puesto que el hombre no los puede biosintetizar, debe adquirirlos por medio de la ingestión de determinados alimentos como son algunos aceites vegetales en el caso de los ácidos linoleico (*cis*18:2, n6) y alfa-linolénico (18:3, *cis* ? (9,12,15), n3) o mediante la administración de preparados que los contienen, como ocurre con algunas plantas medicinales que poseen ácido gamma-linolénico (AGL) (C18:3,*cis* ? (6, 9,12), n6). Se considera que las necesidades de un individuo adulto son de aproximadamente 6 a 8 % de la ingesta calórica y su carencia puede suponer, además de alteraciones en la piel y en el funcionamiento de algunos órganos, una disminución en el crecimiento.

En la literatura científica anglosajona los ácidos grasos esenciales se denominan EFAs (*essential fatty acids*) y los ácidos grasos poliinsaturados PUFAs (*polyunsaturated fatty acids*). En numerosas ocasiones son términos que se emplean como sinónimos pero hay que tener cuenta que aunque todos los AGE son poliinsaturados, no todos los ácidos poliinsaturados son AGE. Su función mas relevante en el organismo es la de integrar las membranas celulares formando parte de los fosfolípidos. Intervienen además de forma decisiva en la síntesis de eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos) por lo que inciden en los mecanismos moleculares que controlan los procesos inflamatorios.

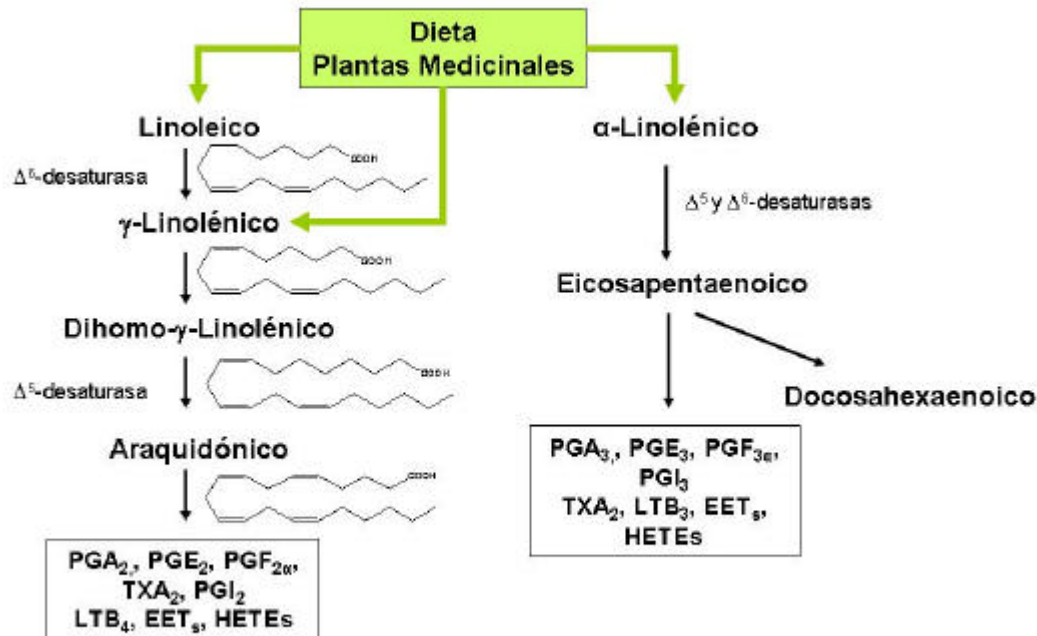
Estos AGE son precursores de la biosíntesis del ácido araquidónico. El ácido linoleico tras desaturación a AGL, por intervención de la Δ^6 desaturasa y elongación posterior, se transforma en ácido dihomo- Δ^6 -linolénico (20:3, *cis* ? (8,11,14)) precursor de eicosanoides antiinflamatorios (prostaglandinas de la serie 1) y por desaturación mediante la Δ^5 desaturasa, seguida igualmente de la incorporación de dos carbonos, en ácido araquidónico (20:4, n6) precursor de prostaglandinas de la serie 2, tromboxanos y leucotrienos de la serie 4, con actividad proinflamatoria.

Por su parte, el ácido alfa-linolénico se transforma en ácido eicosapentaenoico (20:5, n3) mediante la intervención de Δ^6 desaturasa y Δ^5 desaturasa, iniciando la síntesis de prostaglandinas de la serie 3, tromboxanos, leucotrienos de la serie 5 y ácido docosahexaenoico (22:6, n3).

Sin embargo, tanto el ácido araquidónico como el ácido eicosapentaenoico y el ácido docosahexaenoico incrementan la síntesis de otras moléculas antiinflamatorias como son lipoxinas, resolvinas y protectinas que participan además en los procesos de cicatrización.

En la actualidad se sabe que los procesos inflamatorios son parte importante de enfermedades crónicas de gran incidencia como son la enfermedad coronaria, diabetes mellitus, hipertensión, cáncer, depresión, esquizofrenia e incluso en la enfermedad de Alzheimer, pues se han identificado en plasma y cerebro de los pacientes, incrementos en las concentraciones plasmáticas de mediadores proinflamatorios (TNF α , IL-6, etc.). La observación de que en estos enfermos las concentraciones de AGE son bajas hace suponer que su deficiencia podría predisponer o facilitar el mantenimiento de esas enfermedades. El AGL y sus metabolitos también

intervienen en la expresión de varios genes relacionados con la función inmune y los procesos de apoptosis celular. Y tanto el ácido *cis*-linoleico como alfa-linolénico poseen actividad bacteriostática, antiviral, antifúngica y antiparasitaria.



La ingestión recomendada de ácido alfa-linolénico varía entre 1 a 2,4 g/día y de ácidos eicosapentenoico y docosahexaenoico entre 0,2 y 1,1 g/día. Aunque la principal fuente de ácidos grasos n3 es el aceite de pescado, también existen algunos aceites de origen vegetal.

El aceite con AGE mas estudiado es el de onagra, pero otros aceites también tienen concentraciones muy importantes de AGE, por lo que pueden utilizarse bien ellos mismos o bien como fuente de dichos AGE. Entre ellos se encuentra por ejemplo el de borraja y otras Boraginaceae, el de grosellero negro o el de rosa mosqueta.

Aceite de onagra

Oenothera biennis L., familia Onagraceae es una especie vegetal de origen americano introducida en Europa en el siglo XVII. Se utilizaba desde hace siglos en medicina tradicional en el tratamiento del asma, en problemas gastrointestinales, así como por vía tópica en la curación de heridas y afecciones de piel. Se conoce con los nombres vulgares de onagra o primula. Esta segunda denominación procede probablemente de la traducción del nombre vulgar en inglés *evening primrose*, y puede dar lugar a confusión cuando no se indica el nombre botánico, ya que en español se conoce como primula o primavera a la especie *Primula officinalis*. Otros nombres comunes son: francés *onagre* o *herbe aux ânes*, alemán *echte Nachtkerze* o italiano *enothera*.

Es una especie bianual originaria de América del Norte que crece en climas templados pudiendo alcanzar hasta 1 metro de altura, tiene hojas grandes, alternas, con bordes dentados, las del primer año dispuestas en roseta, flores olorosas de color amarillo, muy vistosas y frutos en cápsula con numerosas semillas de pequeño tamaño. Se utiliza el aceite que se obtiene de sus semillas por presión en frío.

El aceite de onagra (15-25 %) está constituido por ácidos grasos esenciales, principalmente *cis*-linoleico (65-80 %) y *cis*-gamma-linolénico (8-14 %) y, además ácido oleico (6-11 %), palmítico (7-10 %) y estearico (1,5-3,5 %). Contiene también esteroides y alcoholes triterpénicos.

Se le atribuyen propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, antiagregantes, antiulcerogénicas, etc., utilizándose en la actualidad este aceite en el tratamiento del eczema atópico, mastalgias cíclicas o no, síndrome premenstrual, psoriasis, artritis reumatoide, síndrome de fatiga crónica y neuropatía diabética. En algunas de estas afecciones los resultados clínicos son contradictorios.

Se encuentra publicada una muy abundante bibliografía científica sobre la actividad del aceite de onagra, a continuación se comentarán solamente algunos ensayos clínicos, en los campos más estudiados.

Actividad antiinflamatoria

Se ha estudiado el posible efecto beneficioso de la administración de AGE en el tratamiento de algunos procesos inflamatorios. Aunque la experimentación ha permitido comprobar este efecto, existen dudas sobre su eficacia terapéutica.

Se ha demostrado que dosis elevadas de AGL administradas durante periodos largos de tiempo, son capaces de disminuir de manera significativa la inflamación articular y otros síntomas en pacientes afectados de artritis reumatoide.

También en este sentido, se ha comprobado que la administración de AL y AGL reduce la inflamación de la superficie ocular y mejora los síntomas en pacientes con ojo seco con un componente inflamatorio. Muy recientemente se ha demostrado en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo, sobre 76 mujeres que usan lentes de contacto, como la administración oral durante seis meses de aceite de onagra mejora también la sintomatología de las pacientes que padecen ojo seco asociado al uso de lentes de contacto (reducción de un 40 %), aumenta el grado de comodidad de empleo de las lentillas y la producción de lágrimas.

Actividad sobre el sistema vascular

Ensayos en animales de experimentación han demostrado ciertos efectos beneficiosos sobre el sistema vascular al suplementar la dieta con aceite de onagra. Parece comprobada su actividad antihipertensiva, así como el incremento del efecto hipotensor de algunos fármacos hipotensores. También se ha demostrado una disminución de la agregación plaquetaria.

Mastalgia

Los resultados sobre el efecto del aceite de onagra en el tratamiento del dolor de mama son también contradictorios. Mientras en unos casos se demuestra un efecto beneficioso, en otros se llega a la conclusión de que su empleo no produce ninguna mejora en este campo. Así, mientras en un meta-análisis publicado en 1992 que recogía los resultados de 17 años los resultados eran positivos, en otro meta-análisis publicado en 2007, se indica la ineficacia del aceite de onagra en comparación con el placebo, en mastalgias cíclicas, si bien se señala que existe una significativa heterogeneidad entre los ensayos.

Síndrome premenstrual

Parece ser que las mujeres con este síndrome presentan una deficiencia relativa de AGL que puede provocar alteraciones en la síntesis de eicosanoides y dar lugar por tanto a algunos síntomas del síndrome premenstrual. En este sentido, algunos ensayos clínicos han demostrado efectos positivos, mientras que otros no encuentran diferencias entre el aceite de onagra y el placebo

Actividad sobre afecciones dérmicas

Es en estas patologías en las que los resultados de los ensayos clínicos demuestran con mayor claridad el efecto beneficioso del aceite de onagra, aunque como ya se ha comentado los resultados de los numerosos ensayos en este campo, son contradictorios. En general, se ha comprobado tanto en niños como en adultos una mejoría en alteraciones dérmicas como son el eczema y la dermatitis atópica. Únicamente se comentarán algunos ensayos, principalmente meta-análisis.

Uno de los meta-análisis se realizó en 1989 reuniendo nueve ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados frente a placebo, con un total de 311 pacientes. Se puso de manifiesto que la administración del aceite de onagra reducía de manera significativa algunos síntomas del eczema atópico como el prurito, observando una correlación entre los niveles plasmáticos de ácido dihomo-gamma-linolénico y la disminución de los síntomas. Diez años más tarde, otro meta-análisis ha revisado 26 estudios clínicos con un total de 1207 pacientes, estableciendo efectos beneficiosos del aceite de onagra en prurito, costras, edemas y eritemas que se observa entre 4 y 8 semanas después de iniciado el tratamiento. Sin embargo, la magnitud del efecto se ve reducida en relación con el aumento del empleo de esteroides potentes. En opinión de los autores, habría que llevar a cabo nuevas investigaciones que permitan conocer mejor la fisiología de este trastorno complejo y el papel beneficioso que pueden desempeñar los ácidos grasos en su desarrollo y tratamiento.

En tratamientos pediátricos se encuentran también bastantes publicaciones. Uno de los ensayos con resultado positivo, fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo, realizado sobre 51 niños con una edad media de 4 años. Se observó una mejoría significativa de los síntomas del eczema atópico por la administración de una dosis de 0,5 g/kg/día del aceite.

Neuropatía diabética.

Los resultados de la administración de aceite de onagra, o el suplemento de este aceite en la dieta, han sido positivos en casi todos los ensayos revisados.

Otras actividades

Igualmente se han publicado ensayos sobre otras actividades como son antiulcerogénica, sobre el sistema inmunitario o antitumoral, con resultados diversos.

Entre las monografías de plantas medicinales de la OMS se encuentra una dedicada al aceite de onagra. En ella se recomienda administrar una dosis de aceite equivalente a 320-480 mg de ácido gamma-linolénico, repartido en varias tomas, para el tratamiento del eczema atópico y para la mastalgia la dosis equivalente a 240-320 mg de AGL, también dividido en varias tomas. En general, la dosis recomendada es 5-6 g de aceite al día en casos de eczema atópico y 3 g/día en mastalgias, divididos en varias tomas.

No suelen aparecer efectos adversos a las dosis recomendadas, aunque en alguna ocasión se ha observado dolor de cabeza, náuseas y diarrea. Dos ensayos clínicos publicados en los años 1980s, llegaron a la conclusión de que el aceite de onagra podía causar o exacerbar ataques epilépticos y por tanto estaba contraindicado su empleo en epilepsia. Pero recientemente, la revisión a fondo de estos trabajos (Puri, 2007) permite indicar que los ácidos grasos poliinsaturados (*n*-6) del aceite de onagra, no solo ayudan a estabilizar la membrana neuronal, sino que permiten al organismo sintetizar PGE1 a partir del ácido araquidónico derivado de los mismos y esta PG es antiepiléptica. Además el ácido araquidónico inhibe las corrientes de iones sodio y la transmisión sináptica. Por ello, el autor aconseja que se revisen los efectos adversos del aceite de onagra y se elimine esta contraindicación.

No se recomienda su administración conjunta con fenotiazinas en pacientes esquizofrénicos ni con anticonvulsivantes.

Además de su empleo en terapéutica, el aceite de onagra se incluye en diversos productos cosméticos con el fin de mantener la elasticidad de la piel y prevenir las arrugas. En algunos casos se asocia con vitamina C, vitamina E u otros antioxidantes.

Aceite de Borraja

La borraja, *Borago officinalis* L. pertenece a la familia Boraginaceae, familia que consta de algo más de 40 géneros y tres especies del género *Borago*, de las cuales solo *B. officinalis*, se emplea como medicinal. Es una planta herbácea cuyas flores y sumidades floridas se encuentran recogidas en algunas farmacopeas, como por ejemplo en la francesa, debido a sus propiedades terapéuticas. En Francia las flores están indicadas en afecciones bronquiales agudas benignas y para favorecer la eliminación renal de agua. Se atribuyen a la borraja propiedades emolientes, diuréticas y sudoríficas. No obstante, la Comisión E alemana desaconseja su empleo ya que no está bien estudiada su actividad y además la borraja, al igual que otras plantas de la misma familia, contiene alcaloides pirrolizidínicos, los cuales pueden ser causa de toxicidad, principalmente a nivel hepático, por ingestión crónica. Sin embargo, de sus semillas se obtiene un aceite rico en ácidos grasos poliinsaturados conocido como aceite de borraja o en inglés *borage oil* o *starflower oil*, utilizado principalmente en problemas de piel. En la actualidad, la borraja goza de un renovado interés y se cultiva (Europa, Norteamérica) preferentemente para la obtención de dicho aceite, rico en ácido gamma-linolénico.

La planta es originaria del oriente próximo y el sureste europeo, pero se encuentra repartida por el Centro y Sur de Europa y el Norte de África, en los bordes de los caminos y terrenos sin cultivar. Es una especie herbácea anual, de hasta 60 cm de altura, con pelos ásperos, blancos, cubriendo todos los órganos de la planta. Las flores agrupadas en cimas escorpioides tienen un cáliz con cinco sépalos formando una estrella de cinco puntas, la corola de color azul (raramente blanca o rosa) con tubo muy corto y terminada por cinco lóbulos profundos extendidos también en estrella. El fruto es un aquenio dehiscente que se separa cuando madura en cuatro núculas pardo-negruzcas, encontrándose en el interior de cada una de ellas una semilla, desprovista de albumen.

Las semillas de borraja contienen un porcentaje variable de aceite (entre un 13 y un 35 %), rico en ácidos grasos insaturados entre los que se encuentran el ácido oleico (15-23 %), linoleico (30-40 %), gamma-linolénico (18-25 %) y estearidónico. Contiene además ácidos saturados como son el ácido palmítico (9-12 %) y esteárico (2-6 %). Estas semillas son una de las fuentes principales de ácido gamma-linolénico.

El aceite de borraja presenta actividad terapéutica semejante a la de onagra. Se han publicado ensayos *in vitro*, en animal de experimentación y clínicos, pero en relación con el anterior, la bibliografía sobre su actividad es en este caso escasa, aunque también muy controvertida. Mencionaremos únicamente un par de ensayos clínicos, controlados, bien ejecutados, sobre pacientes con eczema atópico. Uno de ellos fue realizado en cuatro centros, sobre 160 pacientes de entre 14 y 65 años. Los resultados son difíciles de interpretar ya que se observaron diferencias entre los centros, en algún caso parece haber mejoría significativa y en algún otro, parece ser más eficaz el placebo. El otro es un ensayo prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo, realizado en un solo centro, con 140 pacientes entre los cuales se incluyen 69 niños. Se administró a los adultos cuatro cápsulas diarias de aceite de borraja (920 mg de AGL) y a los niños dos cápsulas al día, durante 12 semanas. Los resultados no muestran efecto positivo para el aceite de borraja en el tratamiento del eczema atópico, aunque es bien tolerado.

Otros ensayos más pequeños han proporcionado igualmente resultados contradictorios.

En los procesos naturales de envejecimiento la piel sufre alteraciones, volviéndose más seca y escamosa. Un estudio sobre 29 personas mayores sanas, ha mostrado que el consumo de aceite de borraja (360 o 720 mg AGL/día durante dos meses) induce una mejoría estadísticamente significativa de la función de la barrera cutánea como se comprueba por la disminución de la pérdida de agua transepidérmica. Los participantes en el estudio observaron una reducción de la sequedad de la piel.

También se han llevado a cabo algunos ensayos para estudiar la eficacia y seguridad del suplemento con ácidos grasos poliinsaturados (AGL) en niños prematuros. El suplemento de la formulación infantil con aceite de atún y de borraja parece ser seguro y moderadamente beneficioso para el crecimiento y neurodesarrollo en niños.

El aceite de borraja purificado contiene como mínimo un 23 % de AGL, contenido superior al del aceite de onagra, lo que permitiría reducir el número de cápsulas de aceite que deben administrarse. No se han detectado alcaloides pirrolizidínicos en el aceite ni se han observado efectos adversos tras su administración y únicamente se recomienda utilizar con precaución en pacientes epilépticos.

Se recomienda su empleo tanto por vía oral como tópica en el tratamiento de diversas afecciones de la piel. En algunos países se ha empleado para reforzar la alimentación infantil en ácidos grasos esenciales.

Aceite de Rosa Mosqueta

Rosa Aff. rubiginosa (= *Rosa eglanteria*) perteneciente a la familia Rosaceae, es una especie arbustiva, espinosa, de alto porte, originaria de los Andes chilenos, que crece en Europa central, Asia y en el continente Americano, en las estribaciones de los Andes (Chile y Argentina). Su elevada resistencia a condiciones extremas (sequía, alcalinidad) y enfermedades hace que se propague con facilidad llegando a considerarse un especie invasiva en determinados países como Australia donde se introdujo en el siglo XIX.

Se cultiva principalmente con fines ornamentales por sus flores con pétalos de color rosa pálido y estambres amarillo intenso. Los frutos, de color rojizo anaranjado, ligeramente ácidos y astringentes se utilizan en algunos países para la elaboración de mermeladas y algunas bebidas. Las semillas son fuente de obtención de un aceite de aplicación en dermatología y cosmética.

Los frutos contienen cantidades elevadas de vitamina C (400 mg/100 g), casi 10 veces más que las naranjas, y abundantes carotenoides, aproximadamente 2400 mg/kg responsables de su coloración. Los mayoritarios: β -carotenoide, licopeno, rubixantina, gazaniaxantina, β -criptoxantina y zeaxantina.

El aceite de rosa mosqueta, obtenido por presión en frío de las semillas, contiene un porcentaje elevado de ácido *trans*-retinoico y de ácidos grasos esenciales (80%) siendo mayoritarios los ácidos *cis*-linoleico (41%) y γ -linolénico (39%), contiene también ácido oleico (16%).

Aun siendo un aceite ampliamente utilizado, no existen demasiados trabajos científicos dedicados a comprobar sus beneficios terapéuticos. Se ha utilizado para el tratamiento de cicatrices hipertróficas queloides y radiodermis. También se ha comprobado su eficacia en el tratamiento de las cicatrices residuales secas inducidas por acné, no observando iguales resultados cuando se emplea en lesiones activas seborreicas pues este aceite tiene propiedades comedogénicas. Se ha empleado igualmente en el tratamiento de los efectos secundarios de la radioterapia.

En el año 1990, Moreno y cols. publicaron un trabajo en el que se verificaban las propiedades cicatrizantes sobre úlceras varicosas y necrosis/dehiscencias postoperatorias. Si bien el ensayo clínico se realizó frente a un grupo control, el número de pacientes fue muy bajo (10 en cada grupo). En todos los pacientes se consiguió una epitelización rápida de las lesiones

(24,1 días de promedio frente a los 52,2 días del grupo control) sin apreciar efectos secundarios.

Como el resto de aceites que contienen ácidos grasos esenciales, el aceite de rosa mosqueta actúa de forma positiva sobre la piel, regenerándola y nutriéndola y, previniendo su envejecimiento.

Bibliografía

- **Barre DE**, The role of consumption of alpha-linolenic, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in human metabolic syndrome and type 2 diabetes- a mini review. *J Oleo Science* 2007, **56**(7): 319-25.
- **Belch JF, Hill A**. Evening primrose oil and borage oil in rheumatologic conditions. *Am J Clin Nutr* 2000, **71**(suppl): 352S-6S.
- **Brosche T, Platt D**. Effect of borage oil consumption on fatty acid metabolism, transepidermal water loss and skin parameters in elderly people. *Arch Gerontol Geriatr* 2000, **30**(2): 139-50.
- **Bruneton J**. Farmacognosia. Fitoquímica Plantas Medicinales. 2ª edición, Editorial Acirbia, S.A., 2001.
- **Das UN**. Can essential fatty acids reduce the burden of disease(s)? *Lipids Health Dis* 2008, **7**: 9.
- **ESCOP Monographs**. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. 2ª ed. Thieme, 2003.
- **Franco D, Pinelo M, Sineiro J, Nuñez MJ**. Processing of *Rosa rubiginosa*: extraction of oil and antioxidant substances. *Bioresour Technol* 2007, **98**(18): 3506-12.
- **Halat KM, Demehy CE**. Botanical and dietary supplements in diabetic peripheral neuropathy. *J Am Board Fam Pract* 2003, **16**(1): 47-57.
- **Hornero-Méndez D, Mínguez-Mosquera MI**. Carotenoid pigments in Rosa mosqueta hips, an alternative carotenoid source for foods. *J Agric Food Chem* 2000, **48**(3):825-28.
- **Hrastinger A, Dietz B, Bauer R et al**. Is there clinical evidence supporting the use of botanical dietary supplements in children?. *J Pediatr* 2005, **146**(3): 311-7.
- **Hornero-Méndez D, Mínguez-Mosquera MI**. Carotenoid pigments in *Rosa mosqueta* hips, an alternative carotenoid source for foods. *J Agric Food Chem* 2000, **48**(3): 825-8.
- **Kanehara S, Ohtani T, Uede K, Furukawa F**. Clinical effects of undershirts coated with borage oil on children with atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Dermatol* 2007, **34**(12): 811-5.
- **Knorr R, Hamburger M**. Quantitative analysis of anti-inflammatory and radical scavenging triterpenoid esters in evening primrose oil. *J Agric Food Chem* 2004, **52**(11): 3319-24.
- **Kokke KH, Morris JA, Lawrenson JG**. Oral omega-6 essential fatty acid treatment in contact lens associated dry eye. *Contact Lens Anterior Eye* 2008, doi: 10.1016/j.clae.2007.12.001.
- **Leventhal LJ, Boyce EG, Zurier RB**. Treatment of rheumatoid arthritis with gammalinolenic acid. *Ann Intern Med* 1993, **119**(9): 867-73.
- **Marchini FB, Martins DM, de teves DC, Simoes MJ**. Effect of *Rosa rubiginosa* on the healing of open wounds. *Rev Paul Med* 1988, **106**(6): 356.
- **Miller LG**. Herbal medicines: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med* 1998, **158**(20): 2200-11.
- **Moreno Gimenez JC, Bueno J, Navas J, Camacho F**. Tratamiento de las úlceras cutáneas con aceite de rosa de mosqueta. *Met Cut I L A* 1990, **18**(1): 63-6.
- **Morse NL, Clough PM**. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials of Efamol evening primrose oil in atopic eczema. Where do we go from here in light of more recent discoveries?. *Curr Pharm Biotechnol* 2006, **7**(6): 503-24.
- **Morse PF, Horrobin DF, Manku MSet al**. Meta-analysis of placebo-controlled studies of the efficacy of Epogam in the treatment of atopic eczema. Relationship between plasma essential fatty acid changes and clinical response. *Br J Dermatol* 1989, **121**(1): 75-90.
- **Puri BK**. The safety of evening primrose oil in epilepsy. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007, **77**(2): 101-3.
- **Rombi M**. 100 Plantas Medicinales. Composition, Mode d'action et intérêt thérapeutique. 2ª edición, Editions Romart, 1998.
- **Srivastava A, Mansel RE, Arvind N et al**. Evidence-based management of mastalgia: A meta-analysis of randomized trials. *Breast* 2007, **16**(5): 503-12.
- **Takwale A, Tan E, Agarwal S et al**. Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema: randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial. *BMJ* 2003, **327**: 1385.
- **Valladares J, Palma M, Sandoval C**. Crema de aceite de semilla de mosqueta (*Rosa Aff. rubiginosa* L.) *An Real Acad Farm* 1986, **51**: 397-412.
- **WHO monographs on selected medicinal plants**. Vol. 2, World Health Organization Geneva, 2002.
- **Zurier RB, Rossetti RG, Jacobson EW et al**. Gamma-Linolenic acid treatment of rheumatoid arthritis. A randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1996, **39**(11): 1808-17.