

Onagra

Indicaciones terapéuticas

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

Este artículo constituye una breve pero completa revisión de las características botánicas, composición química, actividades farmacológicas, indicaciones terapéuticas, efectos adversos y posología de una planta medicinal como es la onagra, cuyos beneficios para la salud humana son conocidos desde hace siglos.



La onagra es una especie vegetal de origen americano, utilizada desde hace siglos por los indígenas en medicina tradicional. Desde hace ya varios años, el aceite extraído de sus semillas se emplea en el tratamiento de diversas afecciones, especialmente dermatológicas, así como para el tratamiento de manifestaciones del síndrome premenstrual y algunos síntomas de la menopausia.

CARACTERÍSTICAS BOTÁNICAS

Su nombre botánico es *Oenothera biennis* L., *Onagraceae*. Vulgarmente se conoce como onagra o prímula. En inglés su nombre es *evening primrose*; en francés, *onagre* o *herbe aux anes*; en alemán, *echte Nachtkerze*. Se emplea el aceite extraído de las semillas.

La onagra es una especie bianual que crece en zonas templadas, originaria de América del Norte pero introducida en Europa en el siglo XVII para servir de alimento en épocas de escasez. Puede alcanzar entre 50 cm y 1 m

de altura. Posee hojas grandes, alternas, en roseta las del primer año, con los bordes dentados, flores olorosas muy llamativas de color amarillo, con cuatro pétalos y un cáliz tubular, fruto en cápsula con numerosas semillas de pequeño tamaño (véase la fotografía de apertura de este artículo). Florece entre los meses de junio y septiembre.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

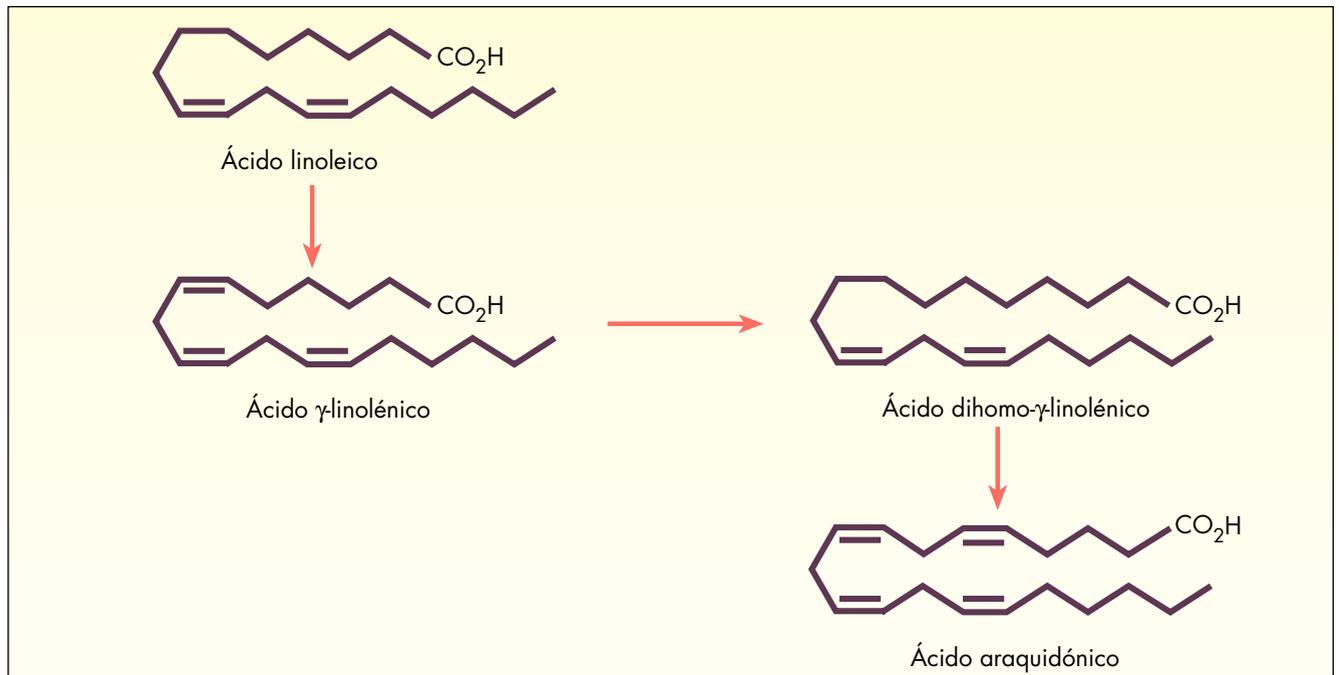
Las semillas contienen proteínas, fibras y aceite. El aceite de onagra (15-20%) está constituido por ácidos grasos esenciales, no saturados, especialmente cis-linoleico (65-80%), cis-gammalinolénico (8-14%) y oleico (6-11%) y ácidos grasos saturados como palmítico (7%) y esteárico (2%); (fig. 2). Con-

tiene también entre un 1 y un 2% de insaponificable (β -sitosterol, citrostadienol). El ácido gammalinolénico es relativamente poco frecuente en la naturaleza, encontrándose en concentraciones elevadas en pocas especies vegetales, entre ellas en la borraja (*Borago officinalis* L.) y en el grosellero negro (*Ribes nigrum* L.) La figura 1 recoge la fórmula estructural del aceite de onagra.

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

Los ácidos grasos conocidos como «esenciales», son de gran importancia en el organismo ya que además de formar parte de los fosfolípidos de membrana, son precursores de los eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos), mediadores celulares

Fig. 1. Fórmula estructural del aceite de onagra



(autacoides) implicados en diversos procesos. En concreto, el ácido *cis*-gamma-linolénico y su metabolito, el ácido dihomo-gamma-linolénico son precursores en la síntesis de prostaglandinas antiinflamatorias (PG E-1) y no de derivados proinflamatorios del ácido araquidónico (PG E-2 y leucotrienos). Esto es debido a que el ácido dihomo-gamma-linolénico se transforma mediante la 15-lipoxigenasa en un derivado 15-hidroxilado, por lo que se reduce la producción de ácido araquidónico y consecuentemente la biosíntesis de leucotrienos y prostaglandinas de la serie 2 (fig. 2).

Actividad antiinflamatoria

Puesto que el organismo no es capaz de producir por sí mismo los citados ácidos esenciales, necesita ingerirlos, lo que realiza normalmente a través de la dieta. Su carencia puede dar lugar a diversas alteraciones cutáneas, hipertensión o disminución de la agregación plaquetaria entre otras cosas. Sin embargo, aunque el ácido *cis*-gamma-linolénico suele proceder de la transformación del ácido linoleico ingerido en la dieta, este proceso se ve alterado en situaciones clínicas tales como la diabetes, enfermedades cardiovasculares, hipercolesterolemia, deficiencias nutricionales, etc. Por eso es muy importante contar con productos que puedan aportar directamente este ácido.

El aceite de onagra puede ser considerado como fuente de ácido linoléico y gamma-linolénico. Se ha comprobado que la administración de este

aceite como suplemento de la dieta origina un incremento de los niveles plasmáticos de ácido dihomo-gamma-linolénico, que como se ha indicado anteriormente es precursor de las prostaglandinas de la serie 1 y, en cierta medida, inhibidor de la síntesis de áci-

La eficacia del aceite de onagra en alteraciones dérmicas como la dermatitis atópica se ha demostrado en diferentes ensayos clínicos

do araquidónico, prostaglandinas de la serie 2 y leucotrienos, razón por la cual durante los últimos años se ha estudiado el beneficio que puede suponer su aplicación en el tratamiento de algunos procesos inflamatorios crónicos.

Entre los mecanismos de acción implicados en la actividad antiinflama-

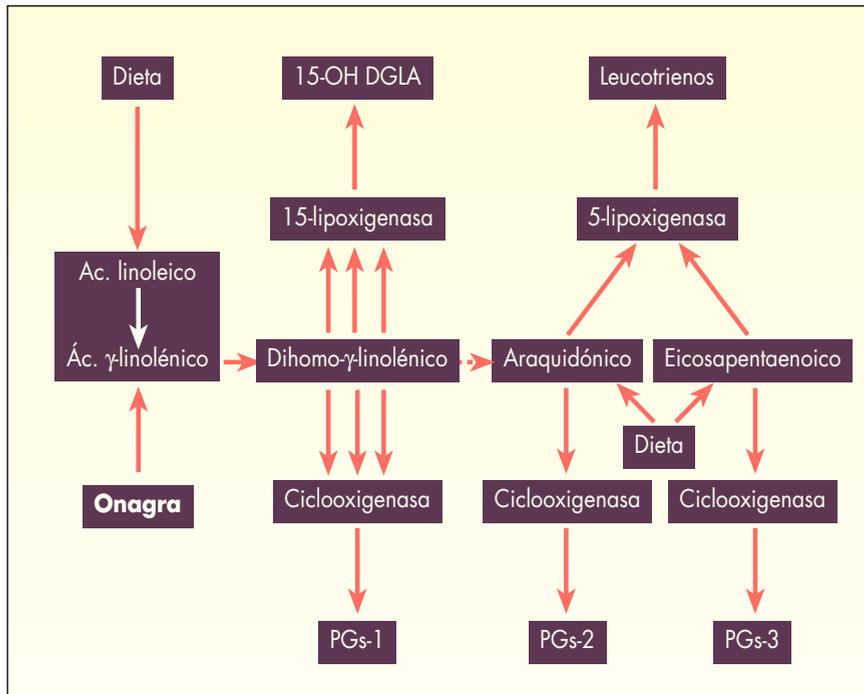
toria de los ácidos grasos esenciales, además de la inhibición en la producción de eicosanoides proinflamatorios, se han propuesto otros muchos, como son: modificaciones de la membrana de macrófagos, lo que alteraría su actividad endocitótica; modificaciones de las moléculas de adhesión celular, actividad fibrinolítica que permitiría reducir el depósito de fibrina que frecuentemente se localiza en artritis reumatoide, etcétera.

Sin embargo, aunque experimentalmente se han comprobado estas actividades, existe cierta controversia en cuanto a su eficacia terapéutica. Si se ha demostrado que la administración de dosis elevadas (> 2 g/d) de ácido gamma-linolénico durante largos períodos de tiempo (> 6 meses) es capaz de reducir la inflamación articular en pacientes con artritis reumatoide (Leventhal *et al*, 1993; Zurier *et al*, 1996).

Actividad sobre el sistema vascular

En cuanto a su actividad sobre el sistema vascular, se ha comprobado experimentalmente que en conejos hiperlipémicos sometidos a una dieta rica en ácidos grasos saturados, la suplementación con aceite de onagra hace que disminuya el estrés oxidativo tisular. Dicho aceite reduce la actividad glutathionperoxidasa e incrementa las de glutathionreductasa y transferasa (De la Cruz *et al*, 1999). Igualmente se ha demostrado experimentalmente que el enriquecimiento con aceite de onagra de una dieta

Fig. 2. Actividad farmacológica del aceite de onagra



hiperlipémica incrementa la capacidad antitrombótica del endotelio, reduce la trombogenicidad subendotelial y reduce asimismo la extensión de las lesiones causadas en la pared vascular por dicha dieta (Villalobos *et al.*, 1998). También se ha observado que produce una disminución de la hiperagregabilidad plaquetaria en conejos con dieta aterogénica (de la Cruz *et al.*, 1997).

Actividad antiulcerogénica

Por otra parte, el aceite de onagra a dosis situadas entre 5 y 10 ml/kg produce también efectos antisecretores y antiulcerogénicos en rata, protegiendo la mucosa gástrica de las lesiones inducidas por diversas causas como son la ligadura de píloro, el estrés por frío y la administración de AINE o de agentes necrosantes (Al-Shabanah, 1997).

En un ensayo clínico realizado con 43 pacientes afectados de colitis ulcerosa estable, se observó la eficacia del aceite de onagra en el tratamiento de dicha afección en comparación con un placebo como el aceite de oliva (Greenfield *et al.*, 1993).

Actividad frente a afecciones dérmicas

La eficacia del aceite de onagra en alteraciones dérmicas como la dermatitis atópica se ha demostrado en diferentes ensayos clínicos. Las conclusiones del metaanálisis realizado por Morse *et al.* en 1989 (9 ensayos clínicos) ponen en evidencia que la admi-

nistración de este aceite reduce significativamente algunos de los síntomas característicos de esta patología, especialmente el prurito, observando una correlación directa entre los niveles plasmáticos de ácido dihomogamma-linolénico y la reducción de los síntomas. También en el ensayo realizado por Bordoni *et al.* (1989) sobre 24 niños con eccema atópico se observaron resultados positivos. Igualmente Patrizi *et al.* (1994) comprobaron en 57 pacientes que padecían esta patología desde la niñez que la suplementación de la dieta con aceite de onagra permitía reducir el tratamiento farmacológico habitual (antihistamínicos) de estos pacientes.

También se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de las alteraciones dérmicas de pacientes sometidos a hemodiálisis (Yoshimoto-Furuie *et al.*, 1999). Por el contrario no parece tener eficacia en pacientes asmáticos.

Los efectos beneficiosos del aceite de onagra sobre alteraciones dérmicas también se han comprobado en terapéutica veterinaria (Scarff y LLOYD, 1992).

Pero no sólo la administración por vía oral resulta eficaz, también la aplicación tópica del aceite de onagra sobre eccema atópico mostró una mejoría significativa frente al placebo (Anstey, 1990).

Actividad sobre el sistema inmunitario

Por último es conveniente tener en cuenta que experimentaciones realiza-

das recientemente relacionan la actividad del aceite de onagra con su capacidad de modular los mecanismos inmunológicos a través del interferón-gamma. (Yoon *et al.*, 2002).

Frente a estos ensayos positivos, existen otros que cuestionan su eficacia probablemente debido a diferencias en cuanto a la dosis y período de tratamiento. En estos trabajos, aunque se observa un ligero efecto positivo, no aparecen diferencias significativas frente al placebo (Hederos y Berg, 1996; Whitaker *et al.* 1996).

Actividad sobre el síndrome premenstrual

La hipótesis de que las mujeres con síndrome premenstrual o síndrome de tensión premenstrual presentan una deficiencia relativa de ácido gamma-linolénico que puede provocar alteraciones en la síntesis de eicosanoides y por ello dar lugar a algunos de los síntomas de este síndrome ha conducido a pensar en la conveniencia de administrar suplementos de este ácido mediante el aceite de onagra, para reducir el cuadro sintomatológico. En la actualidad existe cierta controversia en cuanto a su eficacia, pues mientras en algunos ensayos clínicos (aleatorizados y a doble ciego) no se observan modificaciones importantes en los parámetros bioquímicos (hormonas,

El aceite de onagra se emplea en cosmética para combatir el envejecimiento cutáneo

colesterol, mineralcorticoides, etc.) ni en la sintomatología, tras la administración de aceite de onagra o ácidos grasos esenciales de otras procedencias (Khoo *et al.*, 1990; Cerin *et al.*, 1993; Collins *et al.*, 1993), sí existen algunos trabajos en los que se evidencia una ligera mejoría (Bendich, 2000; Hardy, 2000).

Actividad antitumoral

Por último, el aceite de onagra ha demostrado poseer en ratones efecto antitumoral sobre adenocarcinoma de mama, de lo que deriva un posible interés nutricional en terapias relacio-

nadas con este tipo de tumores (Muñoz *et al*, 1999). Sin embargo, sería necesario realizar estudios clínicos que pudiesen confirmar este beneficio en humanos.

Actividad antibacteriana

Además del aceite contenido en las semillas, otras partes de la planta han mostrado actividad farmacológica. Las raíces poseen actividad antibacteriana debida, entre otros componentes, a la presencia de ácido gálico (Shukla *et al*, 2000).

INDICACIONES TERAPÉUTICAS Y USOS

En medicina tradicional se empleaba la infusión preparada con la parte aérea de la planta como sedante y por sus propiedades astringentes en el tratamiento de afecciones gastrointestinales.

Aunque según el empleo popular, el aceite obtenido por prensado en frío de las semillas haya estado indicado para muy distintas afecciones, en la actualidad y siempre bajo una perspectiva científica, puede indicarse en el tratamiento de problemas cutáneos como la dermatitis atópica y, por sus propiedades antiinflamatorias, en el tratamiento de procesos inflamatorios crónicos como la artritis reumatoide.

Su uso en la sintomatología del síndrome premenstrual es, cuando menos, controvertido. Aunque algunos autores afirman su eficacia, otros ensayos indican su falta de actividad en este campo. Sería necesario realizar nuevos ensayos con un número suficiente de pacientes para justificar dicha actividad.

Se emplea, por otro lado, en cosmética, en productos utilizados para combatir el envejecimiento cutáneo, y se han empleado otros órganos de la planta como las hojas y la corteza en trastornos hepáticos y dispepsias.

Finalmente, cabe señalar que se propuso el empleo de las semillas como sustituto del café en épocas de guerra.

EFFECTOS ADVERSOS Y TOXICIDAD

Los efectos adversos son poco frecuentes y no suelen revestir importancia; en ocasiones puede presentarse dolor de cabeza y náuseas. En cuanto a la posible toxicidad crónica, no existen datos al respecto. No se debe administrar conjuntamente con fenotiazinas en pacientes esquizofrénicos, ni con fármacos anticonvulsivantes, pues pueden disminuir el umbral de estimulación (Miller, 1998).

POSOLOGÍA

En el tratamiento de dermatitis atópica se recomienda una dosis de entre 6 y 8 g/día de aceite de onagra en adultos y entre 2-4 g en niños. En mastalgia se recomienda una dosis diaria 3-4 g/día. El período de tratamiento puede ser superior a tres meses para observar una respuesta terapéutica (Newall, 1996).

Puede administrarse solo, con leche u otros líquidos o con alimentos. □

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Al-Shabanah OA. Effect of evening primrose oil on gastric ulceration and secretion induced by various ulcerogenic and necrotizing agents in rats. *Food Chem Toxicol* 1997;35(8):769-75.
- Anstey A, Quigley M, Wilkinson JD. Topical evening primrose oil as treatment for atopic eczema. *J Dermatol Treat* 1990;(4):199-201.
- Belch JJ, Hill A. Evening primrose oil and borage oil in rheumatologic conditions. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1 Suppl):352S-6S.
- Bendich A. The potential for dietary supplements to reduce premenstrual syndrome (PMS) symptoms. *J Am Coll Nutr* 2000;19(1):3-12.
- Bordoni A, Biagi PL, Masi M, Ricci G, Fanelli C, Patrizi A, Ceccolini E. Evening primrose oil (Efamol) in the treatment of children with atopic eczema. *Drugs Exp Clin Res* 1988;14(4):291-7.
- Budeiri D, LiWan Po A, Dorman JC. *Controlled Clinica Trials* 1996;17:60-68.
- Cerin A, Collins A, Landgren BM, Eneroth P. Hormonal and biochemical profiles of premenstrual syndrome. Treatment with essential fatty acids. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72(5):337-43.
- Collins A, Cerin A, Coleman G, Landgren BM. Essential fatty acids in the treatment of premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1993;81(1):93-8.
- De la Cruz JP, Martín Romero M, Carmona JA, Villalobos MA, Sánchez de la Cuesta F. Effect of evening primrose oil on platelet... *Tromb Res* 1997;87(1):141-9.
- De la Cruz JP, Quintero L, Gálvez J, Villalobos MA, Sánchez de la Cuesta F. Antioxidant potential of evening primrose oil administration in hyperlipemic rabbits. *Life Sci* 1999;65(5): 543-55.
- Greenfield SM, Green AT, Teare JP, Jenkins AP, Punchard NA, Ainley CC, Thompson RP. A randomized controlled study of evening primrose oil and fish oil in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7(2):159-66.
- Hardy ML. Herbs of special interest to women. *J Am Pharm Assoc* 2000;40(2): 234-42.
- Hederes CA, Berg A. Epogam evening primrose oil treatment in atopic dermatitis and asthma. *Arch Dis Child* 1996; 75(6):494-7.
- Khoo SK, Munro C, Battistutta D. Evening primrose oil and treatment of premen-

strual syndrome. *Med J Aust* 1990; 153(4):189-92.

- Leventhal LJ, Boyce EG, Zurier RB. Treatment of rheumatoid arthritis with gamma-linolenic acid. *Ann Intern Med* 1993; 119(9):867-73.
- Miller LG. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med* 1998;158(20):2200-11.
- Morse PF, Horrobin DF, Manku MS, Stewart JC, Allen R, Littlewood S, Wright S, Burton J, Gould DJ, Holt PJ. 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.
- Muñoz SE, Piegari M, Guzmán CA, Eynard AR. Differential effects of dietary Oenothera, Zizyphus mistol, and corn oils, and essential fatty acid deficiency on the progression of a murine mammary gland adenocarcinoma. *Nutrition* 1999;15(3):208-12.
- Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal Medicines. A guide for healthcare professionals.* London: The Pharmaceutical Press, 1996.
- Patrizi A, Neri I, Orlandi C, Guerrini V. Efficacy evaluation of Oenothera biennis oil in 57 patients with atopic dermatitis. *G Ital Dermatol Venereol* 1994;129(11): 59-63.
- Scarff DH, LLOYD DH. Double blind, placebo-controlled, crossover study of evening primrose oil in the treatment of canine atopy. *Vet Rec* 1992;31(5):97-9.
- Shukla YN, Srivastava A, Santha-Kumar TR, Khanuja SPS, Fumar S. Antibacterial activity of Oenothera biennis and one of its constituent. *Indian Drugs* 2000; 37(5):257-8.
- Villalobos MA, De la Cruz JP, Martín-Romero M, Carmona JA, Smith-Agreda JM. Effect of dietary supplementation with evening primrose oil on vascular thrombogenesis in hyperlipemic rabbits. *Thromb Haemost* 1998;80(4):696-701.
- Whitaker DK, Cilliers J, de Beer C. Evening primrose oil (Epogam) in the treatment of chronic hand dermatitis: disappointing therapeutic results. *Dermatology* 1996; 193(2):115-20.
- Yoon S, Lee J, Lee S. The therapeutic effect of evening primrose oil in atopic dermatitis patients with dry scaly skin lesions is associated with the normalization of serum gamma-interferon levels. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002; 15(1):20-5.
- Yoshimoto-Furuie K, Yoshimoto K, Tanaka T, Saima S, Kikuchi Y, Shay J, Horrobin DF, Echizen H. Effects of oral supplementation with evening primrose oil for six weeks on plasma essential fatty acids and uremic skin symptoms in hemodialysis patients. *Nephron*;1999 81(2):151-9.
- 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.