

712 **M. Dolores Juliá^a**
Javier Ferrer^b
Francisco Quereda^c
Concepción Navarro^d
Carmen Menéndez^e
Nicolás Mendoza^f
Andrés Forteza^g
Camil Castelo-Branco^h
M. Jesús Cornellanaⁱ
M. Jesús Cancelo^j
Estanislao Beltrán^k
Luis Ignacio Bachiller^l
Josep Allué^{ll}
José Villero^m
Rafael Sánchez-Borregoⁿ
Santiago Palacios^ñ
Javier Haya^o
Magdalena Durán^h

^aServicio de Ginecología y Reproducción. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

^bDepartamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

^cServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario de San Juan. Alicante. España.

^dDepartamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Granada. España.

^eDepartamento de Ginecología. Instituto Palacios de Salud y Medicina de la Mujer. Madrid. España.

^fServicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

^gServicio de Ginecología. Hospital Comarcal de Inca. Mallorca. España.

^hInstitut Clínic de Ginecología, Obstetricia y Neonatología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

ⁱServicio de Obstetricia y Ginecología PASSIR. Hospital del Mar. Barcelona. España.

^jServicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. España.

^kDepartamento de Ginecología. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Granada. España.

^lSociedad Asturiana de Fitoterapia. Oviedo. España.

^{ll}Facultat de Biociències. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

^mServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Regional Reina Sofía. Córdoba. España.

ⁿDIATROS. Clínica de Atención a la Mujer. Barcelona. España.

^ñDepartamento de Ginecología. Instituto Palacios de Salud y Medicina de la Mujer. Madrid. España.

^oServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital General de Ciudad Real. Ciudad Real. España.

Posicionamiento de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia sobre el uso clínico de la *Cimicífuga racemosa* en el climaterio

Position statement of the Spanish Menopause Society on the Clinical Use of Cimicifuga racemosa during menopause

Correspondencia:

Dra. M.D. Juliá.
Jefe de Sección de Ginecología y Reproducción. Hospital Universitario La Fe.
Avda. de Campanar, 21. 46009 Valencia. España
Correo electrónico: ljulia@ono.com

Fecha de recepción: 8/1/2009.

Aceptado para su publicación: 5/6/2009.

RESUMEN

Objetivo: Dado el creciente interés en los países occidentales acerca de la utilización de ciertas plantas para el tratamiento de los síntomas relacionados con la menopausia, la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM) ha evaluado el papel de la *Cimicífuga racemosa* en el tratamiento de los síntomas climatéricos sobre la base de las mejores evidencias disponibles.

Material y métodos. Se reunió un panel de expertos, clínicos e investigadores, en el campo de la fitoterapia. Los estudios seleccionados se

obtuvieron mediante una búsqueda electrónica que incluyó buscadores de Internet, MEDLINE (1985-mayo 2008) y el Registro de Ensayos Clínicos Controlados Cochrane.

Resultados: La mayoría de los estudios publicados en los últimos años están realizados con el extracto isopropanólico de *Cimicífuga racemosa*. La dosis más estudiada ha sido 40 mg/día y ha demostrado obtener una reducción moderada de las sofocaciones, sobre todo en las mujeres con sofocos más intensos, y una mejoría del estado de ánimo. Utilizada a las dosis recomendadas, no hay riesgo relevante desde el punto de vista hepático. Los datos disponibles sobre su efecto en la enfermedad cardiovascular, el hueso, la función cognitiva y la piel son muy escasos o inexistentes.

Conclusiones: La *Cimicífuga racemosa* es un tratamiento eficaz en el alivio de los síntomas vasomotores, al menos en una población adecuada de mujeres peri y posmenopáusicas, si bien se precisan mejores ensayos clínicos con suficiente número de pacientes incluidas y mayor duración del estudio.

PALABRAS CLAVE

Cimicífuga racemosa. *Black cohosh*. Sofocos. Humor. Menopausia.

ABSTRACT

Objective: Due to an increasing interest in the symptoms related to menopause in western countries, the Spanish Menopause Society (SMS) has assessed the role of *cimicifuga racemosa* in relieving those symptoms based on the most reliable evidence available.

Material and methods: A meeting was held with a panel of experts, health scientists and researchers specialised in the field of phytotherapy. The studies selected were obtained through electronic search which included INTERNET, MEDLINE (1985-May 2008), and the Cochrane Controlled Clinical Trials Register.

Results: Most studies published in recent years have been carried out using an isopropanol extract of *cimicifuga racemosa*. The dose most commonly studied was 40mg/day and was shown to result in a moderate decrease in hot flushes, particularly in those women with the most intense hot flushes, and an improvement in their mood. When recommended doses are used there is no significant risk to the hepatic system. Available data on the effect of *cimicifuga racemosa* on cardiovascular disease, bones, cognitive function or skin are scarce or non-existent.

Conclusions: *Cimicifuga racemosa* is an effective treatment for relief of vasomotor symptoms, at least within a suitable population of peri- and post-menopausal women. Nevertheless, more accurate clinical trials which include sufficient numbers of patients and a longer follow-up are required.

KEY WORDS

Cimicífuga racemosa. Hot flushes. Mood. Menopause.

INTRODUCCIÓN

Aunque los estrógenos son el tratamiento más efectivo para el alivio de los sofocos y son pocas las contraindicaciones a su uso, sus efectos no deseados y el temor a su empleo —muchas veces injustificado— hacen patente la necesidad de disponer de otros tratamientos que alivien los síntomas climatéricos. De hecho, muchas mujeres emplean otras alternativas buscando remedio a sus síntomas. En una reciente encuesta a 500 mujeres peri y posmenopáusicas de 40-60 años, el 70% reconocía haber empleado algún remedio fitoterápico para aliviar síntomas o enfermedades; sin embargo, menos del 10% admitió haber percibido beneficios de estos suplementos para su salud¹.

La *Cimicífuga racemosa* (CR) es una planta perenne originaria de Norteamérica, que fue utilizada tradicionalmente por los indios americanos para los «problemas de las mujeres» (especialmente menstruales y del parto). También formaba parte de la composición del producto más vendido en EE. UU. en

714 el siglo XIX —el preparado vegetal de Lidia Pinkham— y por ello despertó hace décadas el interés por su empleo para la sintomatología climatérica.

En realidad, en la CR han sido identificadas múltiples moléculas pero el mecanismo exacto de acción en relación con la sintomatología vasomotora no ha sido claramente establecido. Algunos estudios antiguos sugieren actividad estrogénica; sin embargo, las investigaciones más recientes indican que la CR no tiene efecto en los valores séricos de hormona luteinizante (LH), hormona foliculostimulante (FSH), prolactina, globulina fijadora de las hormonas sexuales (SHBG) y estradiol², y al menos 3 estudios en animales con extractos de CR no han hallado cambios relacionados con los estrógenos como aumento del peso uterino, estimulación del epitelio vaginal, proliferación de la glándula mamaria o aumento de FSH y LH³⁻⁵.

Ante la referida necesidad de otras terapias, y la confusión reinante por la gran variedad y diversidad de preparados fitoterápicos y las dudas surgidas recientemente sobre la seguridad del empleo de la CR, la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM) consideró relevante revisar las evidencias de eficacia y seguridad de la CR en la peri y posmenopausia, y realizar el presente posicionamiento al respecto.

Para ello, reunió a un panel de expertos multidisciplinar con el fin de desarrollar un documento de consenso basado en las mejores evidencias disponibles sobre el efecto de la CR en el control de los síntomas de la mujer menopáusica. Fueron identificados los principales ensayos clínicos realizados con CR para diversos aspectos de interés en la peri y posmenopausia, y en su ausencia se procedió al análisis de las revisiones o estudios observacionales disponibles, derivándose de su consideración crítica las conclusiones de cada apartado. Se realizó un debate analizando el rigor de los estudios, las dificultades que plantean y para llegar a las conclusiones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Con el fin de evaluar la eficacia y la seguridad de la terapia con CR en la peri y posmenopausia para el tratamiento de los síntomas climatéricos, la AEEM

reunió a un panel multidisciplinar de expertos compuesto por clínicos e investigadores de reconocido prestigio en esta área. El objetivo era elaborar y desarrollar un posicionamiento que facilitara la aplicación clínica práctica de las evidencias actuales sobre el tema.

Se diseñó la siguiente estrategia de búsqueda: (*Cimicífuga racemosa*, or *black cohosh*, or *herbal medicine*) and (*menopause* or *climateric*) and (*mechanisms of action*) and (*hot flushes* or *flushes*) and (*cardiovascular disease* or *lipids* or *antioxidant*) and (*bone mass* or *osteoporosis* or *osteopenia*) and (*breast* or *breast cancer*) and (*endometrium*) and (*vagina* or *vaginal atrophy*) and (*cognitive function*) and (*skin*) and (*clinical trials in process*) and (*liver effects*) and (*extraliver effects*) and *randomized clinical trial* y se consultó la base de datos MEDLINE para identificar todas las nuevas publicaciones aparecidas desde el año 1985 hasta mayo de 2008, y al Cochrane Controlled Trials Register (Issue 4, 2005). No hubo restricción de idioma y se contactó con algunos de los autores de los artículos identificados, así como con el laboratorio fabricante del fármaco, para obtener más información sobre algunos estudios.

Para seleccionar los trabajos más relevantes y/o de mayor calidad metodológica cinco revisores (JF, FQ, CN, IB, y LJ) evaluaron la elegibilidad de los estudios de manera independiente. Cuando hubo desacuerdo, la decisión de inclusión/exclusión fue tomada por consenso. De los artículos incluidos se extrajo información sobre las características de los participantes, de la intervención estudiada, de la metodología y de los resultados.

Respecto a la valoración de la calidad de los estudios, se consideró específicamente el método de aleatorización, el enmascaramiento, si se describían las pérdidas y si fue analizado por protocolo o por intención de tratar. La información obtenida se clasificó en niveles de calidad según la metodología SIGN⁶ (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) y la escala de Jadad⁷, así como los niveles de evidencia de la Cochrane.

En función de todo ello, se identificaron 95 artículos que cumplían los criterios de calidad adecuada para su inclusión.

Una vez consideradas todas las evidencias, los panelistas dieron su visión y opinión de todos los ítems del consenso, identificaron las nuevas áreas de

interés o de relevancia clínica y se elaboró la presente revisión y el posicionamiento (conclusiones).

CONCLUSIONES

Conclusiones de la AEEM sobre la *Cimicífuga racemosa*

Composición química

Las raíces y rizomas de la CR presentan una compleja composición y sus compuestos más característicos corresponden a:

- A: glucósidos triterpénicos derivados del núcleo del ciclo-artanol, cuyos principales representantes son la acteína, 27-epi-deoxi-acteína, cimirracemósidos y cimicifugósido.
- B: derivados fenólicos, representados fundamentalmente por ésteres del ácido cafeico, como es el caso del ácido fukinólico. Otros derivados fenólicos, como la formononetina, se han encontrado eventualmente en forma de trazas, sin significación clínica.

Mecanismos de acción

Los mecanismos de acción no han sido totalmente identificados, si bien los conocimientos actuales permiten descartar la interacción con los receptores estrogénicos α y β , y con los de progesterona y de andrógenos. Y parece posible la existencia de diversos mecanismos de acción y, por tanto, diferentes efectos.

Los mecanismos implicados en el efecto sobre la reacción vasomotora parecen relacionados con la interacción con distintos sistemas de neurotransmisión implicados en esta, como los receptores D_2 dopaminérgicos, 5-HT_{1A} serotoninérgicos y μ opioides.

El posible efecto en el remodelado óseo se sustenta por estudios in vitro con componentes de la CR, como el cimicifugósido, que demostraron una actuación sobre la osteoclastogénesis mediante la inhibición de citocinas (RANKL y TNF- α) y un incremento en la producción de osteoprotegerina.

En relación con la posible prevención de carcinogénesis y/o efectos favorables sobre los tumores, los derivados triterpénicos y los fenólicos han demostra-

do in vitro su actuación sobre líneas celulares cancerosas a distintos niveles, como la replicación de ADN y la activación de inductores de apoptosis, entre otros; aunque la CR presenta una discreta actividad antioxidante.

La inhibición de determinadas enzimas (sulfo-transferasas, amilasas, colagenasa, y 5-alfa-reductasa) podría estar implicada en esta cuestión y la estimulación de la secreción de hormona adenocorticotropa (ACTH) podría explicar una mayor resistencia al estrés.

Efecto en los síntomas vasomotores

Los estudios disponibles sustentan, en general, efectos beneficiosos de los extractos de CR en el alivio de síntomas vasomotores, más marcados en las mujeres con sofocos más intensos. La dosis recomendada y más estudiada es de 40 mg/día, fraccionados en dos tomas.

Efectos en el estado de ánimo

No se dispone de estudios específicos para evaluar los efectos de la CR en los síntomas psíquicos y el estado de ánimo, pero la mayoría de los estudios observacionales y ensayos clínicos sobre sintomatología demuestran un efecto beneficioso sobre el estado de ánimo de las mujeres menopáusicas sintomáticas.

Efectos en el cáncer

A la vista de los datos disponibles, es posible concluir que los preparados de CR no representan en principio un riesgo para las pacientes con cáncer. Algunos estudios experimentales apuntan que, más bien al contrario, podrían tener acciones beneficiosas sobre la evolución de la enfermedad.

Son necesarios, sin embargo, ensayos clínicos aleatorizados que confirmen los datos experimentales antes de establecer conclusiones definitivas, incluidos tanto los aspectos relativos a la evolución de la enfermedad como los que atañen a las interacciones con las medidas terapéuticas de uso habitual.

716 Otros efectos (en otros sistemas u órganos)

– No hay evidencia científica que sugiera alguna acción de la CR sobre el epitelio vaginal, el endometrio, la función cognitiva o la piel.

– Hueso: la evidencia disponible sobre una posible acción en el hueso es escasa y basada en estudios clínicos de muy corta duración, que no permiten establecer conclusiones.

– Cardiovascular: el uso de CR no induce cambios con significación clínica en el perfil lipídico, y no se ha hallado un aumento de efectos cardiovasculares adversos.

Efectos secundarios extrahepáticos

No se han detectado con el empleo de CR acciones mutagénicas, tóxicas o carcinogénicas. Los efectos adversos más frecuentemente registrados en los estudios son: molestias gastrointestinales (dispepsia, náuseas o vómitos), reacciones cutáneas de tipo alérgico, cefaleas, vértigo e irregularidad o sangrado vaginal. Pero mayoritariamente son leves y autolimitados, por lo que no es necesario interrumpir el tratamiento.

La Organización mundial de la Salud (OMS) recomienda no emplearla durante el embarazo y la lactancia ya que no se dispone de evidencias directas sobre su inocuidad en el feto y en el lactante.

Efectos hepáticos

Según las evidencias actuales, el empleo de extractos de CR para el alivio de la sintomatología

climaterica, usados a las dosis recomendadas, es seguro desde el punto de vista hepático. Sin embargo, parece prudente evitarlo en pacientes con alteraciones de la función hepática y suspenderlo en aquellas en las que aparezcan signos o síntomas relacionados.

Investigación

Las evidencias actuales sugieren que la eficacia del tratamiento con extractos de CR puede variar en gran medida según las dosis, la pauta de administración y el proceso de fabricación. La dosis de 20 mg/12 h parece la más oportuna y las evidencias de eficacia de mayor calidad se han generado investigando un extracto isopropanólico estandarizado.

Son imprescindibles técnicas químicas y biológicas, como ensayo de ADN polimórfico amplificado aleatoriamente-reacción en cadena de la polimerasa (RAPD-PCR), para la identificación y el control de calidad del fármaco. Ese control empieza en el cultivo de la planta, con las buenas prácticas agrícolas (GAP), y finaliza en medicamento acabado, con las buenas prácticas de manufactura (GMP), dado que los procesos de extracción pueden modificar la composición fitoquímica y variar las propiedades farmacológicas.

Comienzan a aparecer evidencias de asociaciones de CR y otros fitofármacos que podrían ampliar el perfil farmacológico.

Dados los mecanismos de acción de estos extractos, hay líneas de investigación abiertas en la hiperplasia benigna y el cáncer de próstata.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mahady S. Botanical dietary supplement use in peri- and postmenopausal women. *Menopause*. 2003;10:65.
2. Dog TL, Powell KL, Weisman SM. Critical evaluation of the safety of *Cimicifuga racemosa* in menopause symptom relief. *Menopause*. 2003;10:299-313.
3. Einer-Jensen N, Zhao J, Andersen KP, Kristoffersen K. *Cimicifuga* and *Melbrosia* lack oestrogenic effects in mice and rats. *Maturitas*. 1996;25:149-153.
4. Freudenstein J, Dasenbrock C, Nisslein T. Lack of promotion of estrogen-dependent mammary gland tumors in vivo by an isopropanolic *Cimicifuga racemosa* extract. *Cancer Res*. 2002;62:3448-52.
5. Seidlova-Wuttke D, Jarry H, Becker T, Christoffel V, Wuttke W. Pharmacology of *Cimicifuga racemosa* extract BNO 1055 in rats: bone, fat and uterus. *Maturitas*. 2003;44 Suppl 1:S39-50.
6. SIGN 50: a guidelines developers' handbook. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2004.
7. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clin Trials*. 1996;17:1-12.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Las referencias bibliográficas se han distribuido por grupos en relación con los títulos de cada apartado.

Composición

- Nuntanakorn P, Jiang B, Einbond LS, Yang H, Kronenberg F, Weinstein B, Kennely EJ. Polyphenolic constituents of *Actaea racemosa*. J Nat Prod. 2006;69:314-8.
- Jarry H, Harnischfeger G, Düker E. Studies on the endocrine efficacy of the constituents of *Cimicifuga racemosa*: 2. In vitro binding of constituents to estrogen receptors. Planta Med. 1985;51:316-9.
- Jiang B, Kronenberg F, Balick MJ, Kennely EJ. Analysis of formononetin from black cohosh (*Actaea racemosa*). Phytomedicine. 2006;13:477-86.
- Wang HK, Sakurai N, Shih CY, Lee KH. LC/TIS-MS fingerprint profiling of *Cimicifuga* species and analysis of 23-Epi-26-deoxyactein in *Cimicifuga racemosa* commercial products. J Agric Food Chem. 2005;53:1379-86.

Mecanismo de acción

- Jarry H, Metten M, Spengler B, Christoffel V, Wuttke W. In vitro effects of the *Cimicifuga racemosa* extract BNO 1055. Maturitas. 2003;44 Suppl 1:S31-8.
- Viereck V, Gründker C, Friess SC, Frosch KH, Raddatz D, Schoppert M, et al. Isopropanolic extract of black cohosh stimulates osteoprotegerin production by human osteoblasts. J Bone Miner Res. 2005;20:2036-43.
- Rhyu MR, Lu J, Webster DE, Fabricant DS, Farnsworth NR, Wang ZJ. Black cohosh (*Actaea racemosa*, *Cimicifuga racemosa*) behaves as a mixed competitive ligand and partial agonist at the human μ opiate receptor. J Agric Food Chem. 2006;54:9852-7.
- Burdette JE, Liu J, Chen SN, Fabricant DS, Piersen CE, Barker EL, et al. Black cohosh acts as a mixed competitive ligand and partial agonist of the serotonin receptor. J Agric Food Chem. 2003;51:5661-70.
- Borrelli F, Izzo AA, Ernst E. Pharmacological effects of *Cimicifuga racemosa*. Life Sci. 2003;73:1215-29.
- Woo KC, Park YS, Jun DJ, Lim JO, Baek WY, Suh BS, Kim KT. Phytoestrogen cimicifugoside-mediated inhibition of catecholamine secretion by blocking nicotinic acetylcholine receptor in bovine adrenal chromaffin cells. J Pharmacol Exp Ther. 2004;309:641-9.
- Qiu SX, Dan C, Ding LS, Peng S, Chen SN, Farnsworth NR, et al. A triterpene glycoside from black cohosh that inhibits os-

teocalstogenesis by modulating RANKL and TNF α signalling pathways. Chem Biol. 2007;14:860-9.

Gaube F, Wolf S, Pusch L, Kroll TC, Hambuerger M. Gene expression profiling reveals effects of *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. (black cohosh) on the estrogen receptor positive breast cancer cell line MCF.7. BMC Pharmacology. 2007;7:11-29.

Stute S, Nisslein T, Götte M, Kamischke A, Kiesel L, Klockenbusch W. Effects of black cohosh on estrogen biosynthesis in normal breast tissue in vitro. Maturitas. 2007;57:382-91.

Efecto en los síntomas vasomotores

- Burdette JE, Liu J, Chen SN, Fabricant DS, Piersen CE, Barker EL, et al. Black cohosh acts as a mixed competitive ligand and partial agonist of the serotonin receptor. J Agric Food Chem. 2003;51:5661-70.
- Mahady GB. Is black cohosh estrogenic? Nutr Rev. 2003;61:183-6.
- Zierau O, Bodinet C, Kolba S, Wulf M, Vollmer G. Antiestrogenic activities of *Cimicifuga racemosa* extracts. J Steroid Biochem Mol Biol. 2002;80:125-30.
- Frei-Kleiner S, Schaffner W, Rahlfs VW, Bodmer Ch, Birkhäuser M. *Cimicifuga racemosa* dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. Maturitas. 2005;51:397-404.
- Newton KM, Reed SD, LaCroix AZ, Grothaus LC, Ehrlich K, Guiltinan J. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: a randomized trial. Ann Intern Med. 2006;145:869-79.
- Reed SD, Newton KM, LaCroix AZ, Grothaus LC, Grieco VS, Ehrlich K. Vaginal, endometrial, and reproductive hormone findings: randomized, placebo-controlled trial of black cohosh, multibotanical herbs, and dietary soy for vasomotor symptoms: the Herbal Alternatives for Menopause (HALT) Study. Menopause. 2008;15:51-8.
- Liske E, Hänggi W, Henneicke-von Zepelin HH, Boblitz N, Wüstenberg P, Rahlfs VW. Physiological investigation of a unique extract of black cohosh (*Cimicifuga racemosa* rhizoma): a 6-month clinical study demonstrates no systemic estrogenic effect. J Womens Health Gend Based Med. 2002;11:163-74.
- Stoll W. Phytomedicine influences atrophic vaginal epithelium: Double-blind study of *Cimicifuga* versus estrogenic substance. Therapeuticon. 1987;1:23-31.
- Wuttke W. The *Cimicifuga* preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. Maturitas. 2003;44 Suppl 1:S67-77.
- Nappi RE, Malavasi B, Brundu B, Facchinetti F. Efficacy of *Cimicifuga racemosa* on climacteric complaints: a randomized study versus low-dose transdermal estradiol. Gynecol Endocrinol. 2005;20:30-5.

- Bai W, Henneicke-von Zepelin HH, Wang S, Zheng S, Liu J, Zhang Z, et al. Efficacy and tolerability of a medicinal product containing an isopropanolic black cohosh extract in Chinese women with menopausal symptoms: a randomized, double blind, parallel-controlled study versus tibolone. *Maturitas*. 2007;58:31-41.
- Hernandez Munoz G, Pluchino S. *Cimicifuga racemosa* for the treatment of hot flushes in women surviving breast cancer. *Maturitas*. 2003;44 Suppl 1:S59-65.
- Pockaj BA, Loprinzi CL, Sloan JA, et al. Pilot evaluation of black cohosh for the treatment of hot flashes in women. *Cancer Invest*. 2004;22:515-21.
- Pockaj BA, Gallagher JG, Loprinzi CL, Stella PJ, Barton DL, Sloan JA, et al. Phase III double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of black cohosh in the management of hot flashes: NCCTG Trial N01CC1. *J Clin Oncol*. 2006;24:2836-41.
- Briese V, Stammwitz U, Friede M, Henneicke-von Zepelin H. Black cohosh with or without St. John's wort for symptom-specific climacteric treatment-results of a large-scale, controlled, observational study. *Maturitas*. 2007;57:405-14.
- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins. Use of botanicals for management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2001;97 Suppl:1-11.
- North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2004;11:11-33.

Efecto en el estado de ánimo

- Schmidt M, Polasek W, Kaefeler R. Efficacy and safety of black cohosh in menopause discomfort: surveillance study in practical terms. *J Menopause*. 2005;12:27-30.
- Briese V, Stammwitz V, Friede M, Stefenelli V, Henneicke-von Zepelin HH. Climacteric therapy without hormones – Results of a current observational cohort study [abstract]. Annual Meeting of the German Menopause Society. June, 2005.
- Arriaza E, Arévalo MC, Grandes MA, Olleros T. Eficacia de la *Cimicifuga racemosa* para el tratamiento de la clínica vasomotriz y psíquica en pacientes menopáusicas. *Prog Obstet Ginecol*. 2008;1:21-8.
- Osmer R, Freudenstein J, Henneicke-von Zepelin HH. Efficacy and safety of isopropanolic Black Cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstet Gynecol*. 2005;105:1074-83.
- Juliá MD, García-Sánchez Y, Romeu A. Estudio piloto para valorar los cambios en la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas sintomáticas tras la administración de *Cimifuga racemosa* L., evaluada en la escala cervantes. *Rev Ibero Fertil*. 2006;23:193-201.

Efecto en el cáncer

- Ruhlen RL, Haubuer J, Tracy JK, Zhu W, Ehya H, Lamberson WR, et al. Black cohosh does not exert an estrogenic effect on the breast. *Nutr Cancer*. 2007;59:269-77.
- Hirschberg AL, Edlund M, Svane G, Azaredo E, Skoog L, Von Schoultz B, et al. An isopropanolic extract of black cohosh does not increase mammographic breast density or breast cell proliferation in postmenopausal women. *Menopause*. 2007;14:89-96.
- Stute P, Misslein T, Gotte M, Kamische A, Kiesel L, Klockenbusch W, et al. Effects of black cohosh on estrogen biosynthesis in normal breast tissue in vitro. *Maturitas*. 2007;57:382-91.
- Stromeier S, Petereit F, Nahrstedt A. Phenolic esters from the rhizomes of *Cimicifuga racemosa* do not cause proliferation effects in MCF-7 cells. *Planta Med*. 2005;71:495-500.
- Einbond LS, Wen-Cai Y, He K, Wu H, Cruz E, Roller M, et al. Growth inhibitory activity of extracts and compounds from *Cimicifuga* species on human breast cancer cells. *Phytomedicine*. 2007;15:504-11.
- Einbond LS, Shimuzo M, Xioo D, Num Tamaken P, Lim TJ, Suzui M, et al. Growth inhibitory activity of extracts and purified components of black cohosh on human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat*. 2004;83:221-31.
- Gaube F, Wolf S, Pusch L, Kroll T, Hamburger M. Gene expression profiling reveals effects of *Cimicifuga racemosa* (L.) NUTT. (black cohosh) on the estrogen receptor-positive human breast cancer cell line MCF-7. *BMC Pharmacol*. 2007;7:11-30.
- Rice S, Amon A, Whitehead SA. Ethanolic extracts of black cohosh (*Actaea racemosa*) inhibit growth and oestradiol synthesis from oestrone sulphate in breast cancer cells. *Maturitas*. 2007;56:359-67.
- Bodinot C, Freudenstein J. Influence of marketed herbal menopause preparations on MCF-7 cell proliferation. *Menopause*. 2004;11:281-9.
- Burdette JE, Chen SN, Lu ZZ, Xu H, White BE, Fabricant DS, et al. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa* L.) protects against menadione-induced DNA damage through scavenging of reactive oxygen species: bioassay-directed isolation and characterization of active principles. *J Agric Food Chem*. 2002;50:7022-8.
- Hostanska K, Nisstein T, Freudenstein J, Reichling J, Saller R. *Cimicifuga racemosa* extracts inhibits proliferation of estrogen receptor positive and negative human breast carcinoma cell lines by induction of apoptosis. *Breast Cancer Res Treat*. 2004;84:51-60.
- Hostanska K, Nisstein T, Freudenstein J, Reichling J, Saller R. Evaluation of cell death caused by triterpene glycosides and phenolic substances from *Cimicifuga racemosa* extract in human MCF-7 breast cancer cells. *Biol Pharm Bull*. 2004;27:1970-5.
- Jarry H, Theten P, Christoffel V, Spengler B, Wuttke W. *Cimicifuga racemosa* extract BNO 1955 inhibits proliferation of the human prostate cancer cell line LNCaP. *Phytomedicine*. 2005;12:178-82.

- Sakurai N, Mutsuo M, Harakumi T, Yoshitaka N, Junko T, Nishimo H, et al. Antitumor agents 220. Antitumor-promoting effects of cimigenol and related compounds on Epstein-Barr virus activation and two-stage mouse skin carcinogenesis. *Bioorganic Med Chem*. 2003;11:1137-40.
- Einbond LS, Shimizo M, Numtamakan P, Seter C, Cheng R, Jiang B, et al. Actein and a fraction of black cohosh potentiate anti-proliferative effects of chemotherapy agents on human breast cancer cells. *Planta Med*. 2006;72:1200-6.
- Rockwell S, Liu Y, Higgins SA. Alteration of the effects of cancer therapy agents on breast cancer cells by the herbal medicine black cohosh. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;90:233-9.
- Bodinet C, Freudenstein J. Influence of *Cimicifuga racemosa* on the proliferation of estrogen receptor-positive human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;76:1-10.
- Rebbeck TR, Troxel AB, Norman S, Bumin GR, Demichele A, Baumgarten M, et al. A retrospective case-control study of the use of hormone-related supplements and association with breast cancer. *Int J Cancer*. 2007;120:1523-8.
- Zepelin HH, Meden H, Kostev K, Schröder-Bermhardt D, Stammwitz, Becher M. Isopropanolic black cohosh extract and recurrence-free survival after breast cancer. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007;45:143-54.

Efecto en el aparato genital

- Nappi RE, Malavasi B, Brundu B, Facchinetti F. Efficacy of cimicifuga racemosa on climacteric complaints: a randomized study versus low-dose transdermal estradiol. *Gynecol Endocrinol*. 2005;20:30-5.
- Bai W, Henneicke-von Zepelin HH, Wang S, Zheng S, Liu J, Zhang Z, et al. Efficacy and tolerability of a medicinal product containing an isopropanolic black cohosh extract in Chinese women with menopausal symptoms: a randomized, double blind, parallel-controlled study versus tibolone. *Maturitas*. 2007;58:31-41.
- Liske E, Hänggi W, Henneicke-von Zepelin HH, Boblitz N, Wüstenberg P, Rahlfs VW. Physiological investigation of a unique extract of black cohosh (*Cimicifugae racemosae* rhizoma): a 6-month clinical study demonstrates no systemic estrogenic effect. *J Womens Health Gend Based Med*. 2002;11:163-74.
- Wuttke W, Seidlová-Wuttke D, Gorkow C. The *Cimicifuga preparation* BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas*. 2003;44 Suppl 1:S67-77.
- Wuttke W, Gorkow C, Seidlová-Wuttke D. Effects of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) on bone turnover, vaginal mucosa, and various blood parameters in postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled, and conjugated estrogens-controlled study. *Menopause*. 2006;13:185-96.
- Raus K, Brucker C, Gorkow C, Wuttke W. First-time proof of endometrial safety of the special black cohosh extract (Actaea

or Cimicifuga racemosa extract) CR BNO 1055. *Menopause*. 2006;13:678-91.

Reed SD, Newton KM, LaCroix AZ, Grothaus LC, Grieco VS, Ehrlich K. Vaginal, endometrial, and reproductive hormone findings: randomized, placebo-controlled trial of black cohosh, multibotanical herbs, and dietary soy for vasomotor symptoms: the Herbal Alternatives for Menopause (HALT) Study. *Menopause*. 2008;15:51-8.

Hirschberg AL, Edlund M, Svane G, Azavedo E, Skoog L, Von Schoultz B. An isopropanolic extract of black cohosh does not increase mammographic breast density or breast cell proliferation in postmenopausal women. *Menopause*. 2007;14:89-96.

Efecto en el sistema cardiovascular

- Nappi RE, Malavasi B, Brundu B, Facchinetti F. Efficacy of cimicifuga racemosa on climacteric complaints: a randomized study versus low-dose transdermal estradiol. *Gynecol Endocrinol*. 2005;20:30-5.
- Wuttke W, Seidlová-Wuttke D, Gorkow C. The *Cimicifuga preparation* BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas*. 2003;44 Suppl 1:S67-77.
- Wuttke W, Gorkow C, Seidlová-Wuttke D. Effects of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) on bone turnover, vaginal mucosa, and various blood parameters in postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled, and conjugated estrogens-controlled study. *Menopause*. 2006;13:185-96.
- Raus K, Brucker C, Gorkow C, Wuttke W. First-time proof of endometrial safety of the special black cohosh extract (*Actaea* or *Cimicifuga racemosa* extract) CR BNO 1055. *Menopause*. 2006;13:678-91.
- Hirschberg AL, Edlund M, Svane G, Azavedo E, Skoog L, Von Schoultz B. An isopropanolic extract of black cohosh does not increase mammographic breast density or breast cell proliferation in postmenopausal women. *Menopause*. 2007;14:89-96.
- Spangler L, Newton KM, Grothaus LC, Reed SD, Ehrlich K, La-Croix AZ. The effects of black cohosh therapies on lipids, fibrinogen, glucose and insulin. *Maturitas*. 2007;57:195-204.

Efecto en el hueso

- Li JX, Liu J, He CC, Yu ZY, Du Y, Kadota S, et al. Triterpenoids from *Cimicifugae* rhizoma, a novel class of inhibitors on bone resorption and ovariectomy-induced bone loss. *Maturitas*. 2007;58:59-69.
- Sethi G, Aggarwal BB. Mending the bones with natural products. *Chem Biol*. 2007;14:738-40.
- Qiu SX, Dan C, Ding LS, Peng S, Chen SN, Farnsworth NR, et al. A triterpene glycoside from black cohosh that inhibits os-

- teoclastogenesis by modulating RANKL and TNF α signaling pathways. Chem Biol. 2007;14:860-9.
- Wuttke W, Gorkow C, Seidlová-Wuttke D. Effects of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) on bone turnover, vaginal mucosa, and various blood parameters in postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled, and conjugated estrogens-controlled study. Menopause. 2006;13:185-96.
- Seidlova-Wuttke D, Jarry H, Becker T, Christoffel V, Wuttke W. Pharmacology of *Cimicifuga racemosa* extract BNO 1055 in rats: bone, fat and uterus. Maturitas. 2003;44 Suppl 1:S39-50.

Efecto en la piel

- Ehrlich M, Rao J, Pabby A, Goldman MP. Improvement in the appearance of wrinkles with topical transforming growth factor beta(1) and l-ascorbic acid. Dermatol Surg. 2006;32:618-25.
- Ingraffea A, Donohue K, Wilkel C, Falanga V. Cutaneous vasculitis in two patients taking an herbal supplement containing black cohosh. J Am Acad Dermatol. 2007;56 Suppl 5:S124-6.
- Meyera S, Vogta T, Obermann EC, Landthaler M, Karrera S. Cutaneous pseudolymphoma induced by *Cimicifuga racemosa*. Dermatology. 2007;214:94-6.
- Kim CD, Lee WK, Lee MH, Cho HS, Lee YK, Roh SS. Inhibition of mast cell-dependent allergy reaction by extract of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*). Immunopharmacol Immunotoxicol. 2004;26:299-308.
- Wuttke W, Jarry H, Becker T, Schultens A, Christoffel V, Gorkow C, et al. Phytoestrogens: endocrine disrupters or replacement for hormone replacement therapy? Maturitas. 2003;44 Suppl 1:S9-20.
- Spangler L, Newton KM, Grothaus LC, Reed SD, Ehrlich K, La-Croix AZ. The effects of black cohosh therapies on lipids, fibrinogen, glucose and insulin. Maturitas. 2007;57:195-204.
- Li JX, Liu J, He CC, Yu ZY, Du Y, Kadota S, et al. Triterpenoids from *Cimicifugae* rhizoma, a novel class of inhibitors on bone resorption and ovariectomy-induced bone loss. Maturitas. 2007;58:59-69.
- Sethi G, Aggarwal BB. Mending the bones with natural products. Chem Biol. 2007;14:738-40.
- Qiu SX, Dan C, Ding LS, Peng S, Chen SN, Farnsworth NR, et al. A triterpene glycoside from black cohosh that inhibits osteoclastogenesis by modulating RANKL and TNF α signaling pathways. Chem Biol. 2007;14:860-9.

Efectos secundarios extrahepáticos

- Dog TL, Powell KL, Weisman SM. Critical evaluation of the safety of *Cimicifuga racemosa* in menopause symptom relief. Menopause. 2003;10:299-313.

- Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, Klaus L, Vahdat L, Kinme D, et al. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. J Clin Oncol. 2001;19:2739-45.
- Dugoua JJ, Seely D, Perri D, Koren G, Mills E. Safety and efficacy of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) during pregnancy and lactation. Can J Clin Pharmacol. 2006;13:e257-61.
- McFarlin BL, Gibson MH, O'Rear J, Harman P. A national survey of herbal preparation use by nurse-midwives for labor stimulation. Review of the literature and recommendations for practice. J Nurse-Midwifery. 1999;44:205-16.
- Blumenthal M, Busse W, Goldberg A, et al, editors. German Commission E. Monographs: therapeutic monographs on medicinal plants for human use. Austin: American Botanical Council; 1998.

Efectos hepáticos

- European Medicines Agency (EMA) London, 18 July 2006. Doc. Ref.:EMA/269259/2006.
- Lüde S, Török M, Dieterle S, Knapp AC, Kaeufeler R, Jäggi R, et al. Hepatic effects of *Cimicifuga racemosa* extract in vivo and in vitro. Cell Mol Life Sci. 2007;64:2848-54.
- Thomsen M, Vitetta L, Sali A, Schmidt M. Acute liver failure associated with the use of herbal preparations containing black cohosh. Med J Aust. 2004;180:598-9.
- Jiang B, Kronenberg F, Nuntanakorn P, Qiu M-H, Kennelly EJ. Evaluation of the botanical authenticity and phytochemical profile of black cohosh products by high-performance liquid chromatography with selected ion monitoring liquid chromatography-mass spectrometry. J Agric Food Chem. 2006;54:3242-53.
- Mahady GB, Dog TL, Barrett ML, Chavez ML, Gardiner P, Ko R, et al. United States Pharmacopeia review of the black cohosh case reports of hepatotoxicity. Menopause. 2008;15:628-38. Post editor corrections, 12 March 2008.
- Walji R, Boon H, Guns E, Oneschuk D, Younus J. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa* [L.] Nutt.): safety and efficacy for cancer patients. Support Care Cancer. 2007;15:913-21.

Estudios en curso

- Xu H. A preliminary RAPD-PCR analysis of *Cimicifuga* species and other botanicals used for women's health. Phytomedicine. 2002;9:757-62.
- Jiang B, Kronenberg F, Balick MJ, Kennelly EJ. Analysis of formononetin from black cohosh (*Actaea racemosa*). Phytomedicine. 2006;13:477-86.
- Popp M. Cultivation of *Cimicifuga racemosa* (L.) and quality of CR extract BNO 1055. Maturitas. 2003;44 Suppl 1:S1-7.

- Chen SN. Chlorination diversifies *Cimicifuga racemosa* triterpene glycosides. J Nat Prod. 2007;70:1016-23.
- Uebelhack R, Blohmer JU, Graubaum HJ, Busch R, Gruenwald J, Wernecke KD. Black cohosh and St. John's wort for climacteric complaints: a randomized trial. Obstet Gynecol. 2006;107:247-55.
- Verhoeven MO, Van der Mooren MJ, Van de Weijer PH, Verdegem PJ, Van der Burgt LM, Kenemans P; CuraTrial Research Group. Effect of a combination of isoflavones and *Actaea racemosa* Linnaeus on climacteric symptoms in healthy symptomatic perimenopausal women: a 12-week randomized, placebo-controlled, double-blind study. Menopause. 2005;12:412-20.
- Sammartino A, Tommaselli GA, Gargano V, Di Carlo C, Attianese W, Nappi C. Short-term effects of a combination of isoflavones, lignans and *Cimicifuga racemosa* on climacteric-related symptoms in postmenopausal women: A double-blind, randomized, placebo-controlled Trial. Gynecol Endocrinol. 2006;22:646-50.
- Seidlová-Wuttke D, Thelen P, Wuttke W. Inhibitory effects of a black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) extract on prostate. Cancer Planta Med. 2006;72:521-6.
- Seidlová-Wuttke D, Jarry H, Pitzel L, Wuttke W. Inhibition of 5-reductase in the rat prostate by *Cimicifuga racemosa*. Maturitas. 2006;55 Suppl 1:S75-82.