

doi: 10.30827/ars.v63i2.21894

Artículos de revisión

***Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. en el tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia: revisión**

Cimicifuga racemosa (L.) Nutt. in the treatment of vasomotor symptoms of menopause: a review

Hilaria M. García-Bienes¹  0000-0002-9607-9854

Candelaria C. Sánchez-Mateo¹  0000-0002-4425-5553

¹Universidad de La Laguna, Facultad de Farmacia, Departamento de Medicina Física y Farmacología, La Laguna (Tenerife), España.

Correspondencia

Candelaria C. Sánchez-Mateo.
csanchez@ull.edu.es

Recibido: 28.07.2021

Aceptado: 21.11.2022

Publicado: 21.04.2022

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Ningún conflicto de interés.

Resumen

Introducción: Diversos estudios han puesto de manifiesto que los preparados a base de los rizomas y raíces de cimicífuga (*Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt.) pueden ser útiles para aliviar los síntomas menopáusicos. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la eficacia y seguridad de estos preparados en el tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia.

Método: Se realizó una búsqueda de los artículos publicados desde enero de 2005 a marzo de 2021 en el buscador de recursos de la Universidad de La Laguna, "el Punto Q". Se seleccionaron los ensayos clínicos aleatorizados y controlados, que tuvieran las palabras claves en el resumen, texto o título, tanto en inglés como en español.

Resultados: Se identificaron 13 ensayos clínicos que incluían los criterios de selección establecidos. Se encontró que los preparados de cimicífuga (principalmente extractos comerciales estandarizados en su contenido en principios activos) produjeron en la mayoría de los estudios una reducción significativa comparada con el placebo de los síntomas vegetativos (sofocos y sudores nocturnos) y psicológicos de la menopausia, así como una mejoría de la calidad de vida. No se observaron efectos adversos serios a las dosis utilizadas.

Conclusiones: Los extractos de cimicífuga pueden ser eficaces y seguros para el tratamiento de los síntomas vegetativos y psicológicos de la menopausia, siendo bien tolerados. No obstante, son necesarios más ensayos clínicos con mayor número de pacientes, más extensos, uso de preparaciones estandarizadas, así como con criterios similares de inclusión y valoración de los síntomas, para obtener datos más concluyentes.

Palabras clave: *Cimicifuga racemosa*; menopausia; sofocos; síntomas vasomotores; revisión.

Abstract

Introduction: Several studies have shown that preparations based on the rhizomes and roots of black cohosh (*Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt.) can be useful in alleviating the menopausal symptoms. The aim of this study is to perform an update bibliographic review of the efficacy and safety of black cohosh in the treatment of the vasomotor symptoms of menopause.

Method: A review of published articles from January 2005 to March 2021 in the resource search engine of the University of La Laguna, "el punto Q". Randomized and controlled clinical trials, which had the key words in the abstract, text or title, in both English and Spanish, were selected.

Results: We found 13 trials which met the selection criteria. The studies reviewed showed that the black cohosh preparations (mainly commercial extracts standardized in their content of active ingredients) produced in most of the studies a significant reduction compared to placebo in the vegetative (hot flashes and night sweats) and psychological symptoms of menopause, as well as an improvement in the quality of life. No serious adverse effects were reported at the dose administered.

Conclusions: *Cimicifuga racemosa* extracts can be effective and safe for the treatment of vegetative and psychological symptoms of menopause, being well tolerated. However, more clinical trials with a larger number of patients, more extensive, the use of standardized preparations, as well as similar criteria for inclusion and assessment of symptoms, are necessary to obtain more conclusive data.

Keywords: *Cimicifuga racemosa*; menopause; hot flushes; vasomotor symptoms; review.

Puntos clave

Los rizomas y raíces de *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. se han usado tradicionalmente para el tratamiento de diferentes desórdenes ginecológicos. En los últimos años, varios ensayos clínicos han demostrado la eficacia de los preparados a base de cimicífuga en el tratamiento de los síntomas menopáusicos, aunque algunos estudios han mostrado resultados contradictorios.

En este trabajo se propone realizar una revisión crítica de las evidencias disponibles hasta el momento acerca de la eficacia y seguridad de estos preparados en la menopausia, en particular en los síntomas vasomotores.

Se pretende esclarecer si la cimicífuga es una alternativa eficaz y segura para el alivio de los síntomas menopáusicos y contribuir así a su uso adecuado basado en la evidencia científica.

Introducción

La menopausia se define como el cese permanente de la menstruación por pérdida de la actividad folicular ovárica, determinado de manera retrospectiva, después de doce meses consecutivos de amenorrea, sin causas patológicas, que suele sobrevenir alrededor de los 50 años^(1,2). La privación estrogénica provoca una serie de cambios fisiológicos y psicológicos, que pueden afectar significativamente la salud y calidad de vida de las mujeres. Entre los principales síntomas asociados a esta etapa podemos destacar los trastornos vasomotores (bochornos, sudoración nocturna), psicoafectivos (cambios de humor, insomnio, fatiga) o urogenitales (sequedad vaginal, atrofia urogenital)^(1,2).

Uno de los tratamientos utilizados para tratar estos síntomas es la terapia hormonal sustitutiva (THS), que consiste en la administración de estrógenos solos o combinados con progestágenos. Sin embargo, esta terapia está recomendada solo para mujeres sintomáticas, a la mínima dosis eficaz y durante el menor tiempo posible, ya que presenta más riesgos que beneficios a largo plazo (incremento de riesgo de cáncer de endometrio, infarto de miocardio o tromboembolismo venoso)⁽¹⁾.

En los últimos años ha aumentado el interés por los preparados a base de plantas medicinales para el tratamiento de estos síntomas, sobre todo en aquellas mujeres que no deseen el tratamiento hormonal o esté contraindicado su uso^(2,3). Entre estas plantas medicinales, los rizomas y raíces de la cimicífuga (*Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt.), planta herbácea procedente de Norte América, se han usado tradicionalmente para el tratamiento de diversos desórdenes ginecológicos⁽²⁻⁴⁾.

Diversos estudios han puesto de manifiesto la eficacia de extractos de cimicífuga para el alivio de diversos síntomas asociados a la menopausia, tales como la sintomatología vasomotora (sofocos, sudores nocturnos) y psíquica (cambios de ánimo, irritabilidad, trastornos del sueño)⁽³⁻⁶⁾. Aunque su mecanismo de acción es controvertido, se considera que podría ejercer sus efectos por modulación selectiva de receptores estrogénicos (SERM), contribuyendo su actividad sobre diferentes sistemas de neurotransmisión (serotoninérgico, dopaminérgico)^(2,3-6). Estos efectos farmacológicos son debidos a la acción sinérgica de varios componentes, destacando los heterósidos triterpénicos derivados del cicloartano (acteína, 27-desoaxiacteína, cimicifugósido, cimiacerósido A, cimiracemósidos A-H)⁽²⁻⁵⁾.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de los artículos publicados sobre la eficacia y seguridad de estos preparados en el tratamiento de la sintomatología menopáusica, especialmente en los síntomas vasomotores, con el fin de esclarecer su uso terapéutico en este síndrome.

Métodos

Se ha realizado una búsqueda de los artículos publicados desde enero de 2005 a marzo de 2021 en el buscador de recursos de la Universidad de La Laguna (ULL), “el Punto Q”, sobre la eficacia de los preparados de cimicífuga en los síntomas de la menopausia, especialmente en los síntomas vasomotores. PuntoQ es el portal de búsqueda de recursos electrónicos de información con fines académicos de la ULL, el cual permite hacer búsquedas desde un solo punto de acceso a 185 bases de datos, entre las

que se puede destacar para este trabajo: EBSCO, Biblioteca Cochrane Plus, BioMedCentral, CINAHL, PubMed, ScienceDirect Journals, Scopus, WOS o Wiley Online Library, entre otras.

Se introdujeron las siguientes palabras claves: (“Cimicifuga racemosa” OR “Actaea racemosa” OR “black cohosh” OR cimicifuga) en el título y (“menopausal symptoms” OR “hot flush*” OR “hot flash*” OR “vasomotor symptoms” OR menopaus* OR climacter*) y (“clinical trial” OR “clinical study” OR review OR trial) en todos los campos.

Se seleccionaron los ensayos clínicos que cumplieran los siguientes criterios de selección: estudios en mujeres peri-menopáusicas, menopáusicas o post menopáusicas con edad superior a 40 años y que usaran preparados de cimicífuga para tratar la sintomatología menopáusica, especialmente los síntomas vasomotores. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y controlados (con placebo u otra medicación), que tuvieran las palabras claves en el resumen, texto o título, tanto en inglés como en español. Se excluyeron los estudios en animales, ensayos clínicos no controlados o no aleatorizados, estudios de casos, resúmenes de congreso o aquellos que estuvieran en otro idioma. La adecuación de los estudios incluidos fue evaluada de forma independiente por dos investigadores, resolviendo cualquier discrepancia por consenso. Los estudios se agruparon en una tabla según las variables a estudio, con el fin de sistematizar y facilitar la comprensión de los resultados, considerando los siguientes datos: primer autor y año de publicación, tipo de estudio, población, duración del estudio y dosis, síntomas evaluados y resultados obtenidos.

Resultados

Al realizar la búsqueda con las palabras clave seleccionadas, se encontraron inicialmente 81 artículos. Aplicando los criterios de inclusión y exclusión, se excluyeron 67 artículos tras la lectura del título y resumen por los motivos reflejados en el diagrama de flujo (Figura 1). De los 14 artículos relevantes identificados, se excluyó uno tras lectura de texto completo por tratarse de un estudio observacional. Finalmente, quedaron 13 artículos que cumplían los criterios de inclusión, recogiéndose su información en la Tabla 1. Se puso en conjunto en la Tabla 1 los resultados de Charandabi et al.⁽¹⁰⁾ y Shahnazi et al.⁽¹¹⁾ porque era el mismo ensayo clínico, pero publicaron diferentes datos en dos revistas distintas.

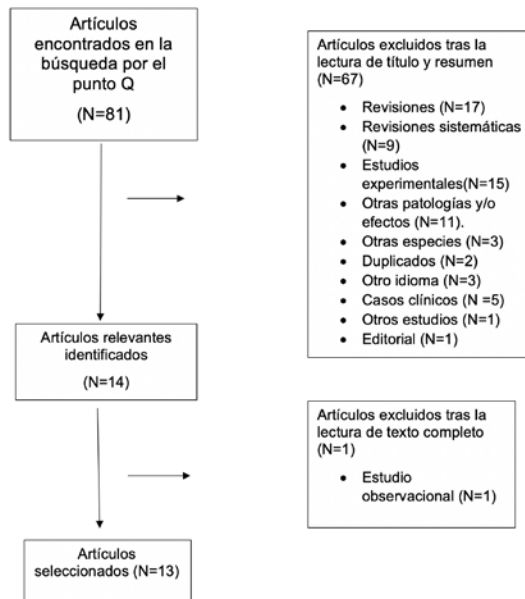


Figura 1. Identificación y selección de artículos (elaboración propia, siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA).

De los 13 ensayos clínicos incluidos, 8 fueron aleatorizados, dobles ciegos y controlados con placebo^(7,9-12,14,16,18) y 4 fueron aleatorizados, dobles ciegos controlados con aceite de onagra⁽⁸⁾, tibolona⁽¹³⁾, dosis bajas de estradiol transdérmico⁽¹⁹⁾ o con placebo y estrógenos conjugados⁽¹⁷⁾. Uno de los ensayos clínicos fue aleatorizado y controlado con fluoxetina⁽¹⁵⁾. Además, cuatro de los ensayos eran multicéntricos^(12-14,18).

El número de pacientes incluidos en los ensayos clínicos oscilaba entre 49 y 84, menos en 5 que osciló entre 114 y 218^(7,12,13,15,18). Se seleccionaron pacientes peri- y /o postmenopáusicas con edades comprendidas entre 45 y 60 años, con presencia de amenorrea en los últimos 6-12 meses y síntomas menopáusicos de moderados a severos según diferentes escalas (índice de Kupperman, escala de Greene), especificando el número mínimo de sofocos en tres ensayos^(16,18,19).

La duración de los estudios osciló entre 8 y 12 semanas, exceptuando uno que duró 6 meses⁽¹⁵⁾. Se administraron cápsulas o comprimidos de diferentes extractos comerciales de rizoma de cimicífuga (Cimifugol™, Remifemin®, Remixin®, Klimadynon®, Menoform®)^(8,10,11,13,15,17,19) o extracto etanólico^(9,12,18). Un estudio⁽⁷⁾ administró un extracto etanólico de cimicífuga junto con un extracto etanólico de rodiola (Menopause Relief EP®), mientras que en otro⁽¹⁴⁾ se utilizó una mezcla de extractos de cimicífuga e hipérico (Gyno-Plus®). Además, un estudio⁽¹⁶⁾ administró una mezcla de extracto de soja, lino y cimicífuga (Euclim®). Las dosis administradas de extracto de cimicífuga oscilaron entre 5 mg⁽¹³⁾ y 1000 mg/día⁽⁷⁾ dependiendo del extracto utilizado, especificándose en la mayoría de los ensayos el contenido en glicósidos terpénicos^(8,10,11,14,16) o la proporción droga: extracto^(7,12,13,18,19).

La mayoría de los estudios evaluaron los síntomas menopáusicos mediante el índice de Kupperman^(7,9,12-16), si bien algunos estudios utilizaron otras escalas: MRS^(7,17,18) y GSC^(10,19). Además, se realizó un registro diario del número de sofocos y/o su severidad^(8,9,11,15,17-19) y se evaluó la calidad de vida mediante diferentes cuestionarios o escalas^(7,8,9,12,15) en varios estudios.

Tras el análisis de los resultados, se observó que la administración de los diferentes extractos de cimicífuga produjo una reducción significativa de los síntomas vegetativos (sofocos y sudores nocturnos) en la mayoría de los estudios comparado con el grupo placebo, excepto en dos de ellos^(9,18), y mostró una eficacia similar a los fármacos utilizados como referencia (tibolona⁽¹³⁾, estrógenos conjugados⁽¹⁷⁾ o dosis bajas de estradiol transdérmico⁽¹⁹⁾). Además, su administración mejoró los síntomas psicológicos (irritabilidad, cambios de ánimo, ansiedad, depresión)^(10-12,15,19), así como la calidad de vida⁽⁷⁻⁹⁾ y del sueño⁽¹⁷⁾ de las pacientes. Cuando se administró conjuntamente los extractos de cimicífuga y rodiola se encontró también una mejoría significativa de los síntomas menopáusicos, presentando una eficacia superior al placebo o al extracto de cimicífuga solo, independientemente de la dosis administrada⁽⁷⁾. Se debe resaltar que, en cinco de los trece ensayos clínicos revisados^(8,10,11,14,16), se usaron extractos de cimicífuga cuantificados en cuanto a su contenido en heterósidos triterpénicos (especialmente 27-desoixacteína), los cuales se consideran los principales principios activos^(2,4,5).

No se observaron ni comunicaron efectos adversos relevantes durante el tratamiento con los diferentes preparados de *Cimicifuga racemosa* en estos estudios, siendo las molestias gastrointestinales las más frecuentes^(7,12,14).

Tabla 1. Ensayos clínicos con *Cimicifuga racemosa* en el tratamiento de los síntomas de la menopausia.

Autor, Año, Referencia, Diseño	Pacientes	Duración, dosis	Síntomas Evaluados	Resultados
Pkhaldze et al., 2020 [7]. Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Mujeres (N = 220; 198 terminaron el estudio), edad media 52,5 ± 7,7 años, con síntomas menopáusicos moderados según ICD-10 y KMI.	<i>Duración:</i> 12 semanas. G.1 (N = 48): 413 mg/día Menopause Relief EP® (13 mg extracto CR EP-40® + 400 mg extracto RR EPR-7®). G.2 (N = 48): 13 mg/día extracto CR EP-40®. G.3 (N = 52): 1000 mg/día extracto CR EP-40®. G.4 (N = 50): 1200 mg/día placebo.	Evaluación de síntomas menopáusicos mediante las escalas KMI y MRS, calidad de vida mediante índice UQOL, al inicio, 6 y 12 semanas de tratamiento.	Combinación de cimicífuga y rodiola (G.1) fue más efectiva en mejoría de síntomas menopáusicos que cimicífuga sola (independiente de la dosis) ($p < 0,05$) o placebo ($p < 0,001$), y de la calidad de vida ($p < 0,001$), en especial síntomas psicológicos. No se observaron efectos adversos serios (los más frecuentes fueron molestias gastrointestinales).
Mehrpooya et al., 2018 [8]. Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con aceite de onagra.	Mujeres (N = 80), entre 45-60 años, con 12 meses sin menstruación y con sofocos.	<i>Duración:</i> 8 semanas. G.1 (N = 40): 80 mg/día Cimifugol™ (extracto seco CR conteniendo 0,17-0,18 mg/20 mg de 27- deoxiacetina). G.2 (N = 40): 1000 mg/día de aceite onagra (70-140 mg ácido gamma-linolénico).	Evaluación de severidad y número de sofocos mediante escala de Likert de 4 puntos y la calidad de vida mediante cuestionario MENQOL al inicio, 4 y 8 semanas de tratamiento.	Ambos grupos redujeron severidad de sofocos y mejoraron calidad de vida a 8 semanas comparado con inicio ($p < 0,05$) Solo cimicífuga redujo significativamente número de sofocos ($p < 0,05$). No se observaron efectos adversos.
Tanmahasanut et al., 2015 [9]. Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Mujeres (N= 54; 49 completaron estudio) peri-o postmenopáusicas (>40 años) con síntomas moderados o severos de menopausia según KMI (≥ 20).	<i>Duración:</i> 12 semanas. G.1 (N = 25): 40 mg/día de extracto etanólico 50% CR. G.2 (N = 24): placebo.	Evaluación de síntomas menopáusicos mediante KMI al inicio, 4, 8, 12, semanas de tratamiento, nº sofocos en un diario y calidad de vida mediante MENQOL al inicio y final tratamiento.	Ambos grupos mejoraron síntomas menopáusicos y calidad de vida, pero sin diferencia significativa entre ellos. No se observaron efectos adversos serios.
Mohammad-Alizadeh-Charandabi et al., 2013 [10]. Shahnazi et al., 2013 [11]. Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Mujeres (N = 84), entre 45-60 años, con 12 meses sin menstruación y con síntomas menopáusicos según la escala GCS.	<i>Duración:</i> 8 semanas. G.1 (N = 42): 6,5 mg/día de Cimifugol™ (extracto seco CR, 0,17-0,18 mg/20 mg de 27- deoxiacetina). G.2 (N = 42): placebo.	Evaluación de síntomas menopáusicos mediante escala GCS ¹⁰ y nº sofocos diarios y su severidad según GCS ¹¹ al inicio, 4 y 8 semanas de tratamiento.	Mejora síntomas menopáusicos (vasomotores y psíquicos), nº y severidad sofocos frente placebo a 4ª y 8ª semana ($p < 0,001$). No se observaron efectos adversos serios.

Autor, Año, Referencia, Diseño	Pacientes	Duración, dosis	Síntomas Evaluados	Resultados
Schellenberg et al., 2012 [12]. Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo.	Mujeres (N = 180; 166 terminaron estudio), edad media 51,7 años, con síntomas neurovegetativos menopáusicos según KMI al menos durante las 2 últimas semanas.	<i>Duración:</i> 12 semanas. G.1 (N = 57): 6,5 mg/día de extracto Ze 450 de raíz y rizoma CR (extracto etanólico (60%), 4,5-8,5:1). G.2 (N = 55): 13 mg/día Cimifemin®. G.3 (N = 54): placebo.	Evaluación de severidad de síntomas menopáusicos mediante KMI y calidad de vida mediante una escala analógica visual (VAS) al inicio y final de tratamiento.	↓ significativa (p < 0.001) dosis dependiente de severidad de síntomas menopáusicos frente placebo (vasomotores y psicológicos). No se observaron efectos adversos serios (molestias gastrointestinales).
Bai et al., 2007 [13]. Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con tibolona.	Mujeres (N = 244), 218 terminaron estudio, edad entre 40-60 años, con síntomas menopáusicos según KMI (≥15).	<i>Duración:</i> 12 semanas. G.1 (N = 110): 5 mg/día iCR (Remifemin®) (40 mg/día droga seca). G.2 (N = 108): 2,5 mg/día de tibolona.	Evaluación de severidad de síntomas menopáusicos mediante KMI y frecuencia de efectos adversos al inicio, 4 y 12 semanas de tratamiento.	Mejoría similar síntomas menopáusicos en ambos grupos (84-85%). < incidencia efectos adversos con iCR (p < 0.01). G.2: leucorrea, dolor de pecho, sangrado vaginal.
Chung et al., 2007 [14]. Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo.	Mujeres (N= 89; 77 terminaron estudio) peri-o postmenopáusicas, edad media 51,02 años, con síntomas menopáusicos según KMI.	<i>Duración:</i> 12 semanas. G.1 (N = 42): 264 mg/día Gyno-Plus® (0.0364 mg extracto rizoma CR (1 mg glicósidos terpénicos) + 84 mg extracto etanólico HP (0,25 mg hipericina)). G.2 (N = 35): placebo.	Evaluación de severidad de síntomas menopáusicos mediante KMI al inicio, 4 y 12 semanas de tratamiento. Evaluación del nivel hormonal y perfil lipídico antes y después del tratamiento.	Mejoría significativa en síntomas menopáusicos y nº sofocos en semanas 4 y 12 frente placebo (p < 0,001). ↑ significativo nivel HDL en G.1 (p < 0,05). No se observaron efectos adversos serios (molestias gastrointestinales).
Oktem et al., 2007 [15]. Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado con fluoxetina.	Mujeres (N= 120; 80 terminaron estudio) postmenopáusicas ≥ 1 año amenorrea, edad media 52.9 años, síntomas según KMI.	<i>Duración:</i> 6 meses. G.1 (N = 40): 40 mg/día extracto CR (Remixin®). G.2 (N = 40); 20 mg/día fluoxetina (Prozac®).	Evaluación nº e intensidad sofocos y sudores nocturnos en un diario, síntomas menopáusicos (KMI), depresión (BDS) y calidad de vida (cuestionario RAND-36) al inicio, 1, 2, 3 y 6 meses.	Mejoría de síntomas menopáusicos y depresivos en ambos grupos (p < 0.01). RC + efectiva (85%) que fluoxetina (62%) ↓ sudores nocturnos y sofocos a los 6 meses. ↓ síntomas depresivos > con fluoxetina. No se observaron efectos adversos serios, (< con CR).

Autor, Año, Referencia, Diseño	Pacientes	Duración, dosis	Síntomas Evaluados	Resultados
Sammartino et al., 2006 [16]. Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Mujeres (N = 80; 75 terminaron el estudio) postmenopáusicas, edad media 50,6 años, con número de sofocos ≥ 7 .	Duración: 12 semanas. G.1 (N = 36): 1 comp./día Euclim®: mezcla de 150 mg extracto soja (40% isoflavonas) + 100 mg extracto lino (20 % lignanos) + 50 mg extracto rizoma RC (2.5% triterpenos). G.2 (N = 39): placebo (suplementos con calcio).	Evaluación de severidad de síntomas menopáusicos mediante KMI al inicio y a los tres meses de tratamiento.	↓ significativa de síntomas menopáusicos comparado con placebo a los 3 meses ($p < 0,05$). No se observaron efectos adversos.
Wuttke et al., 2006 [17]. Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y estrógenos conjugados (EC).	Mujeres (N = 62) postmenopáusicas, edad entre 40-60 años, con al menos 6 meses sin menstruación.	Duración: 12 semanas. G.1 (N = 20): 2 cápsulas/día de extracto BNO 1055 de RC (Klimadynon®/Menofem®; corresponde a 40 mg/día droga). G.2 (N = 22): 0,6 mg/día de EC (Oestrofeminal®). G.3 (N = 20): placebo.	Evaluación de síntomas menopáusicos según escala MRS al inicio, a las 4, 8 y 12 semanas de tratamiento. Anotación del n° de sudores nocturnos y calidad del sueño en un diario.	↓ significativa ($p < 0,05$) de síntomas menopáusicos (especialmente sofocos y sudores nocturnos) y mejora de calidad del sueño a las 12 semanas en grupos G.1 y G.2 comparado con placebo, teniendo una eficacia similar. No se observaron efectos adversos serios.
Kleiner et al., 2005 [18]. Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo.	Mujeres (N = 122) postmenopáusicas, edad entre 45-60 años, con número de sofocos ≥ 3 .	Duración: 12 semanas. G.1 (N = 81): 6.5 mg de extracto etanólico (60% v/v) de CR (4,5-8,5: 1; 42 mg droga). G.2 (N = 41): placebo.	Evaluación de síntomas menopáusicos con KMI y MRS, al inicio, a las 4, 8 y 12 semanas de tratamiento. Anotación n° de sofocos en un diario.	↓ síntomas menopáusicos y n° sofocos en ambos grupos, sin diferencia significativa. Mayor eficacia CR frente a placebo en subgrupo pacientes con KI ≥ 20 ($p < 0,01$). No se observaron efectos adversos serios.
Nappi et al., 2005 [19]. Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con dosis bajas de estradiol transdérmico.	Mujeres (N = 64), edad entre 45-55 años, con síntomas menopáusicos, con ≥ 5 sofocos.	Duración: 12 semanas. G.1 (N = 32) 40 mg/día de extracto iCR (Remifemin®) G.2 (N = 32): 25µg cada 7 días de estradiol transdérmico en dosis baja + 10 mg/día dihidrogesteronona los últimos 12 días del tratamiento.	Evaluación síntomas menopáusicos mediante GCS, de ansiedad y depresión mediante SRT al inicio y al final del tratamiento. Anotación del n° de sofocos en un diario. Evaluación del perfil lipídico, nivel hormonal y función hepática.	↓ significativa ($p < 0,001$) n° de sofocos, ansiedad y depresión en ambos grupos frente a valor inicial, pero sin diferencia significativa entre tratamientos. ↓ niveles de LDL en ambos grupos ($p < 0,003$). G.1 ↑HDL ($p < 0,04$) y G.2 ↓colesterol total ($p < 0,03$). No se observó efecto significativo en nivel hormonal ni función hepática.

BDS: Beck's Depression Scale. **BNO 1055:** Extracto etanólico (58% v/v) de rizoma de *Cimicifuga racemosa* (Klimadynon®/Menofem®); cada cápsula contiene 1,66-2,86 mg de extracto, que corresponde a 20 mg de droga vegetal). **CR:** *Cimicifuga racemosa*. **CR-EP40®:** Extracto etanólico de rizoma de *Cimicifuga racemosa* (4.5-8.5: 1; 60% etanol). **GCS:** Greene Climacteric Scale. **KMI:** Kupperman Menopausal Index.

ICR: Isopropanolic extract of *Cimicifuga racemosa* rootstock (40% v/v; 0,78-1,14:1). **HP:** *Hypericum perforatum*. **MENQOL:** Menopause-Specific Quality of Life. **MRS:** Menopause Relief Scale. **RR-EPR7®:** Extracto etanólico de órganos subterráneos de *Rhodiola rosea* (2,5-5,0:1; 70% etanol). **SRT:** Symptom Rating Test. **UQOL:** Utian Quality of Life.

Discusión

La mayoría de los estudios incluidos en esta revisión evidencian que los preparados de cimicifuga pueden resultar útiles para aliviar la frecuencia e intensidad de los síntomas vegetativos de la menopausia, principalmente los sofocos y sudores nocturnos, observándose también una mejoría en los síntomas psicológicos^(10-12,15,19) y en la calidad de vida⁽⁷⁻⁹⁾. Además, estos preparados han sido bien tolerados a las dosis administradas, siendo los efectos adversos más frecuentes las molestias gastrointestinales^(7,12,14).

No obstante, se ha de comentar que si bien el diseño de la mayoría de los ensayos tenía un grado aceptable de calidad (aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo u otros preparados), la comparación e interpretación de los resultados resultó difícil por diferentes motivos. Así, se encontraron diferencias en el número de pacientes incluidas, siendo en algunos estudios muy pequeño (49), lo que limita el poder estadístico del estudio y la fiabilidad de los resultados. También se observó variabilidad en los criterios de selección de la población analizada (diferente grado de severidad de síntomas) y en la forma de valorar los síntomas menopáusicos, especialmente los bochornos (síntomas subjetivos y difíciles de evaluar). Un total de 7 estudios utilizaron como medida el recuento numérico de sofocos y/o su severidad^(8,9,11,15,17-19), otros siete utilizaron el índice de Kupperman^(7,9,12-16), y otros valoran los síntomas vegetativos mediante otros sistemas^(7,10, 17-19).

Asimismo, se ha encontrado una gran heterogeneidad no solo en la dosis sino en las formulaciones administradas, si bien predominaron los extractos comerciales de extractos de rizoma de cimicifuga, bien solos o combinados (extractos de rodiola, hipérico, soja o lino) en los que se especificaba el contenido de principios activos^(8,10,11,14,16) y/o la proporción droga: extracto^(7,12,13,18,19).

Aunque no está claro todavía cuáles son los principios activos del rizoma de cimicifuga, se considera que los heterósidos triterpénicos derivados del cicloartano (saponósidos) (acteína, 27-desoixacteína, cimicifugósido, cimiacerósido A, cimiacerósido A-H) son los principales constituyentes a los que se les atribuye la mayoría de las acciones farmacológicas^(2,5). De hecho, cinco de los ensayos clínicos incluidos en esta revisión utilizaron extractos de cimicifuga estandarizados en su contenido en derivados triterpénicos (especialmente en 27-desoixacteína)^(8,10,11,14,16).

En cuanto a la posología recomendada, según la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la dosis diaria es de 5,6-6,5 mg de extracto seco alcohólico (58% v/v; 5-10:1 y 60% v/v; 4,5-8,5:1) o 5 mg de extracto seco isopropanólico (40%, v/v; 6-11:1), por vía oral, equivalente a 40 mg/día de droga seca^(2,5). En la gran mayoría de los estudios de nuestra revisión se siguieron las recomendaciones de la EMA, oscilando la dosis de los extractos secos etanólicos entre 6,5 y 40 mg/día^(7,9-12,17,18), mientras que la dosis de los extractos isopropanólicos fue de 5 y 40 mg/día^(13,19).

También merece la pena comentar que se observó un efecto placebo alto en dos de los ensayos incluidos en esta revisión^(9,18), lo que dificultó aún más la valoración correcta de los resultados obtenidos.

No obstante, a pesar de las dificultades encontradas a la hora de establecer comparaciones entre los diferentes ensayos clínicos, los datos disponibles sugieren que los extractos de cimicifuga pueden ser útiles para el tratamiento de los síntomas vegetativos (sofocos y sudores nocturnos) y psicológicos de la menopausia, ya que produjeron una disminución en la frecuencia e intensidad de esta sintomatología, así como una mejora de la calidad de vida de estas pacientes, sin presentar efectos adversos destacables.

Por otro lado, se ha observado en un ensayo⁽⁷⁾ que la combinación de extractos de cimicífuga con extractos de rodiola (*Rhodiola rosea* L.) resultaba más efectiva en la mejoría de la sintomatología menopáusica que la cimicífuga sola (independientemente de la dosis), por lo que se deberían realizar más estudios que analicen mejor estos efectos.

Conclusión

La consideración conjunta de los estudios revisados permite concluir que los extractos de *Cimicifuga racemosa* pueden ser eficaces y seguros para el tratamiento de los síntomas vegetativos y psicológicos de la menopausia, constituyendo una alternativa importante para aquellas mujeres que no deseen o no puedan ser tratadas con terapia hormonal.

No obstante, debido a la heterogeneidad de los estudios revisados, son necesarios más ensayos clínicos con suficiente número de pacientes y tiempo de estudio, uso de preparaciones estandarizadas en cuanto a su composición, así como con criterios similares de inclusión y valoración de los síntomas menopáusicos.

Bibliografía

1. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el abordaje de síntomas vasomotores y vaginales asociados a la menopausia y postmenopausia. Guía de Práctica Clínica sobre el abordaje de síntomas vasomotores y vaginales asociados a la menopausia y postmenopausia. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2017. Guía de Práctica Clínica en el SNS.
2. Allué J, Alonso MJ. Fitoterapia ginecológica. En: Castillo García E, Martínez Solís I, editoras. Manual de fitoterapia. 2ª Edición. Barcelona: Elsevier España, S.L.U.; 2016. p. 337-351.
3. Dietz BM, Hajirahimkhan A, Dunlap TL, Bolton JL. Botanicals and their bioactive phytochemicals for women's health. *Pharmacol Rev.* 2016; 68: 1026- 1073. <http://dx.doi.org/10.1124/pr-115.010843>.
4. Guo Y, Wang X, Zhang F, et al. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology of the genus *Cimicifuga*: a review. *J Ethnopharmacol.* 2017; 209: 264-282. doi: 10.1016/j.jep.2017.07.040.
5. Vanaclocha B, Cañigueral S, Fitoterapia, Vademécum de prescripción. 5ª ed. Barcelona: Elsevier España, S.L.U.; 2019 p. 231- 232.
6. Wuttke W, Seidlová-Wuttke D. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) is a non-estrogenic alternative to hormone replacement therapy. *Clin Phytoscience.* 2015; 1: 12. doi: 10.1186/s40816-015-0013-0.
7. Pkhaladze L, Davidova N, Khomasuridze A, Shengelia R, Panossian A. *Actaea racemosa* L. is more effective in combination with *Rhodiola rosea* L. for relief of menopausal symptoms: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pharmaceuticals.* 2020; 21 May; 13 (5): 102. doi: 10.3390/ph13050102.
8. Mehrpooya M, Rabiee S, Larki-Harchegani A, et al. A comparative study on the effect of black cohosh and evening primrose oil on menopausal hot flashes. *J Edu Health Promot.* 2018; 7: 36. doi: 10.4103/jehp.jehp_81_17.
9. Tanmahasamut P, Vichinsartvichai P, Rattanachaiyanont M, Techatraisak K, Dangrat C, Sardod P. *Cimicifuga racemosa* extract for relieving menopausal symptoms: a randomized controlled trial. *Climate-ric.* 2015; 18: 79-85. doi: 10.3109/13697137.2014.933410.
10. Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Shahnavi M, Nahaee J, Bayatipayan S. Efficacy of black cohosh (*Cimicifuga racemosa* L.) in treating early symptoms of menopause: a randomized clinical trial. *Chinese Med.* 2013; 8:20. doi: 10.1186/1749-8546-8-20.

- 11.** Shahnazi M, Nahee J, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Bayatipayan S. Effect of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) on vasomotor symptoms in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *J Caring Sci.* 2013; 2(2): 105-113. doi: doi:10.5681/jcs.2013.013.
- 12.** Schellenberg R, Saller R, Hess L, et al. Dose-dependent effects of the *Cimicifuga racemosa* extract Ze 450 in the treatment of climacteric complaints: a randomized, placebo-controlled study. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012; 2012: 260301. doi: 10.1155/2012/260301.
- 13.** Bai W, Zepelin H, Wang S, 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. doi: 10.1016/j.maturitas.2007.04.009.
- 14.** Chung D-J, Kim H-Y, Park K-H, et al. Black cohosh and St. John's wort (GYNO-Plus®) for climacteric symptoms. *Yonsei Med J.* 2007; 48 (2): 289-294. doi: 10.3349/ymj.2007.48.2.289.
- 15.** Oktem M, Eroglu D, Karaham H, Taskintuna N, Kuscü E, Zeyneloglu HB. Black cohosh and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized trial. *Adv Ther.* 2007; 24 (2): 448-461. doi: 10.1007/BF02849914.
- 16.** 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 (11): 646-650. doi: 10.1080/09513590601010722.
- 17.** Wuttke W, Raus K, Gorkow C. Efficacy and tolerability of the black cohosh (*Actaea racemosa*) ethanolic extract BNO 1055 on climacteric complaints: A double-blind, placebo- and conjugated estrogens-controlled study. *Maturitas.* 2006; 55S: S83-S91. doi: 10.1016/j.maturitas.2006.06.020.
- 18.** Frei-Kleiner S, Schaffner W, Rahlfs VW, Bodmer Ch, Birkäuser M. *Cimicifuga racemosa* dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Maturitas.* 2005; 51: 397-404. doi: 10.1016/j.maturitas.2004.10.003.
- 19.** Nappi RE, Malavasi B, Brundu B, Facchinetti F. Efficacy of *Cimicifuga racemosa* on climacteric complaints: a randomized study versus low-dose transdermal estradiol. *Gynecological Endocrinol.* 2005; 20 (1): 30-35. doi: 10.1080/09513590400020922.