

Cimicifuga racemosa L.

Cimicifuga

Sinonimia

Nombre Científico: *Cimicifuga racemosa* L., *Actaea gyrostachya* Wender, A. *Orthostachya* Wender, A. *monogyna* Walt., A. *racemosa* L., *Bortrophis actaeoides* Raf., *serpentaria* Raf., *Christophoriana canadensis* racemosa Gouan, *Cimicifuga racemosa* (Torr) Bart., *C. serpentaria* Pursh, *Macrotis racemosa* Sweet, *M. serpentaria* Raf., *Macrotis actaeioides* Raf.

Nombres vulgares: Cimicifuga (español), Actée à grappes, black cohosh, black root, black snakeroot, bugbane, bugwort, bugwort rattleroot (inglés), cimicifuga (portugués), cohosh bugbane, Wanzenkraut, Frauen Wurzel (alemán), herbe aux punaises, macrotnys, macrotys, natsushirogiku, Qatil el baq, racine d'actée à grappes, rattle root, rattle snake root, rattle top, rattleweed, rich weed, schwarze Schlangenwurz, squawroot, Traubensilberkerze, zilberkaars.

Parte usada

Rizomas y raíces. ⁽¹⁾

Hábitat

La *Cimicifuga racemosa* es originaria de Canadá (este de Ontario) y costa atlántica de Estados Unidos (Massachusetts, Ohio, Indiana y Georgia). Crece silvestre en bosques con suelos ricos en humus y en laderas con poca vegetación, requiriendo por lo general climas templados. Actualmente se encuentra dentro del plan de salvataje o conservación de especies en USA debido a la alta depredación que viene sufriendo en los últimos cinco años. ⁽²⁾

Descripción Botánica

Usada por los indígenas del noreste de América. Perteneciente a la familia de las Ranunculáceas. Hierba perenne, de 1 – 2,5 m de alto, las partes subterráneas consisten de un grueso y nudoso rizoma. Hojas grandes y compuestas, pinada, sobre los 7 cm de longitud, 2 a 5 folíolos lobulados y dentados a lo largo del margen, subcordeado o subcuneado en la base. Los tallos son glabros provistos de surcos. Las inflorescencias a lo largo, dispuestas en racimo terminal en varita de blancas flores con numerosos estamentos, de aroma fétido, aparecen en el verano y el otoño. ⁽¹⁾⁽²⁾

El rizoma es café oscuro, duro, subcilíndrico y a veces nudoso, de 1 – 2,5 cm de diámetro, y 2 – 15 cm de longitud, con numerosos, arregladamente cerrados, con ramas erguidas o curvadas, cada una terminando en los restos de un retoño o un círculo, cicatrices en forma de copa, las ramas cerca de 1 cm en diámetro y sobre 3 cm de longitud, marcada, bien delineada, las hojas con cicatrices cercadas, fracturas callosas; superficie transversa mostrando una delgada corteza exterior alrededor un anillos de numerosos pálidos, estrechas paredes de tejido vascular alternada con rayas medularmente oscuras, una gran médula central. Las raíces unidas bajo la superficie del rizoma ó, más usualmente, quebrada dejando cicatrices circulares. La raíz es café oscura, de 1 – 3 mm de diámetro, frágil, cercanamente cilíndrica u obtusa cuadrangular, longitudinalmente arrugada, fractura corta, superficie transversa mostrando una distinta línea de cambio separando el lado de la corteza exterior de la región central compuesta de 3 – 6 paredes de tejido xilemático unido a sus ápices y separado por amplias rayas medularmente no lignificadas. ⁽¹⁾

Características Microscópicas

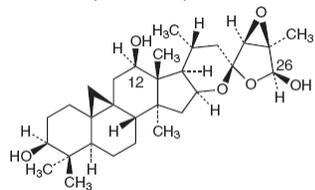
Rizoma: Café amarillento, epidermis suberizada, varias capas de almidón y resinas conteniendo parénquima cortical, dos círculos de apertura, colaterales, envoltorios fibrovasculares, los envoltorios exteriores siendo más pequeños que los internos, rayas medularmente separan los envoltorios que contienen granos de almidón, esféricos o poligonales, simples ó 2 – 3 o aún sobre 6 compuestos; granos individuales de 3 – 15 µm de diámetro con un corte a lo largo central con forma de hilum. El xilema contiene tráqueas con bordes huecos y numerosas fibras de madera fuertemente lignificadas; y una médula central con células que asemejan a las de la corteza. ⁽¹⁾

Raíz: Epidermis delgada, una corteza separada en dos zonas por una distinta endodermis, y 4 – 6, ocasionalmente 3, abiertos, envoltorios fibrovasculares separadas por amplias, paredes en forma de rayas medulares. (1)

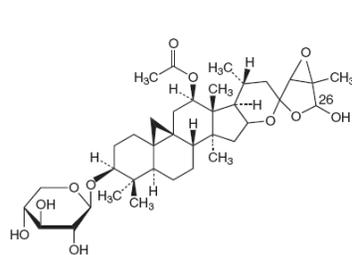
Polvo: Ligeramente café, ligero olor con un gusto amargo, abundantes granos de almidón, después acontecen en masa, en numerosos fragmentos de paredes delgadas de parénquima; grupos de pequeños, vasos lignificados con bordes arreglados huecos o, menos frecuentemente, con espeso reticulado; fibras de las delgadas paredes lignificadas y parénquima de xilema; fragmentos de células café suberizada con paredes espesas. (1)

Principales Constituyentes químicos

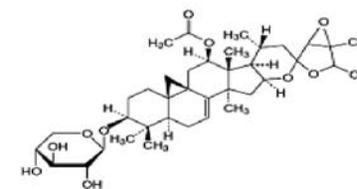
Glicósidos triterpénicos: El mayor y constituyente característico incluye el cicloartanol basado en glicósidos triterpénicos: acteol, acetil-acteol, 26-deoxiacteol, cimigenol, acteína, 12-acetil-acteína, 26-deoxiacteína; 9,19-ciclanostano, cimicifugosido, cimiacematos A-D, cimicifugina (15-20%). Acido (E)- Isoferúlico y la isoflavona formononetina también son encontradas. Sin embargo, el último compuesto podría no ser detectado en extractos alcohólicos de la raíz. Contiene alcaloides quinolizidinicos como N-metilcitisina y otros sin identificar aún. Además presenta taninos, compuestos ácidos (acético, butírico, cafeico, ferúlico, fórmico, gálico, oleico, palmítico, salicílico), principios amargos, metilcafeato, resina (acteína en complejo mixto), gliceril-l-palmitato, fitoesteroles (daucosterol-6'-linoleato), aceite esencial y derivados del ácido cafeico (ácidos cimicifúgicos A y B y ácidos dehidrocimicifúgicos A y B). Las estructuras de los constituyentes representativos se presentan a continuación. (1)(2)



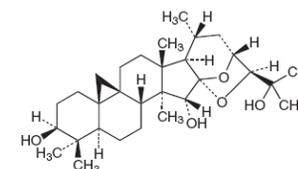
Acteol



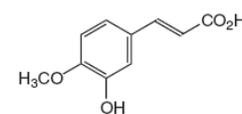
Acteina



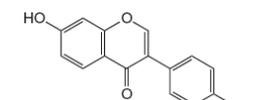
Cimicifugosido



Cimigenol



Acido (E)-Isoferúlico



Formononetina

Usos

Basados en Antecedentes Clínicos

Tratamiento de los síntomas de climaterio, como bochornos, sudor profuso, desórdenes del sueño e irritabilidad nerviosa. (1)(2)(7)

Indicados como terapia de reemplazo hormonal en forma optativa por el profesional o en casos en que esté contraindicada, pudiéndose administrar sin peligro durante 3 a 6 meses continuos. (2)

Basados en Farmacopeas y Medicina Tradicional

Tratamiento del síndrome premenstrual y dismenorrea. ⁽¹⁾

Basados en Medicina Popular

Tratamiento de tos, dispepsia, epilepsia, mialgia intercostal, artritis reumatoidea, antiespasmódico, regulador del ciclo menstrual, amenorrea, bronquitis, antiiaquecoso, antineurítico, ansiolítico, diurético, fiebre, histeria, picazón, lumbago, desórdenes nerviosos, sedativo, ciática, mordedura de serpiente, fiebre amarilla, finnitus y tos convulsiva. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁷⁾

En Homeopatía se utiliza para tratar molestias en el embarazo, dolores de parto, cefaleas y estados depresivos. ⁽²⁾

Farmacología

La *Cimicifuga racemosa* presenta 3 actividades importantes desde el punto de vista farmacológico: reguladora hormonal en el climaterio (modula selectivamente a receptores estrogénicos = SERM, sin promover efectos estrogénicos en útero o mamas), hipotensora arterial y antiinflamatoria. De los estudios realizados de los extractos de *Cimicifuga racemosa*, surgen además, evidencias firmes de actividad antiestrogénica. ⁽²⁾

Actividad Estrogénica: La proliferación in vitro de células de carcinoma mamario humano fue medido después del tratamiento con un extracto isopropil alcohólico de rizoma. El tratamiento usando concentraciones bajo 2,5 µg/mL no mejoraban el crecimiento de estas células. Sin embargo, concentraciones de 2,5 µg/mL inhiben significativamente la proliferación celular. Resultados similares se obtuvieron usando la línea celular MCF-7 receptor estrógeno positivo de carcinoma mamario humano. Cuando estas células fueron tratadas con un 40 % de extracto isopropil alcohólico de rizoma a concentraciones fluctuando entre 1 ng/mL a 100 µg/mL, el extracto indujo una dosis-dependiente de inhibición de la proliferación celular (medido por la incorporación de timidina marcada con radioisótopo), y también aumentó de los efectos antiproliferativos de tamoxifeno, mostrando un efecto sinérgico. De estos estudios se desprende una eventual seguridad en la administración del extracto isopropanólico de *Cimicifuga racemosa* en pacientes con antecedentes de cáncer mamario hormono-dependiente. Prueba de ello, el extracto estandarizado de *Cimicifuga racemosa* demostró reducir los calores o

sofocos derivados de la terapia con tamoxifeno en pacientes premenopáusicas mastectomizadas a lo largo de 12 meses de tratamiento en forma de terapia combinada, sin demostrar efectos adversos o tóxicos ⁽¹⁾⁽²⁾. Un extracto de rizoma (no especificado) fue probado in vivo para posibles efectos estrogénicos en ratas femeninas. El extracto fue agregado a un líquido patrón de la dieta y alimento, se ovariectomizó ratas diariamente por tres semanas. Un aumento en el peso uterino se observó además con un aumento de los niveles de ceruloplasmina sérica, sugiriendo actividad estrogénica del extracto. Sin embargo, en un estudio corto, la administración intragástrica o subcutánea de 50% de extracto etanólico de rizoma (30, 300 o 3000 mg/Kg de peso corporal) a ratones inmaduros diariamente por tres días, no tiene cualquier efecto estrogénico, como los impuestos por cambios en el peso uterino y citología vaginal. Los constituyentes de una fracción de cloroformo, aislados de un extracto metanólico de rizoma, limitan los receptores de estrógenos aislados en el útero de una rata in vitro. ⁽¹⁾ La formononetina, un constituyente menor del extracto, muestra una baja afinidad de unión al receptor de estrógeno (11,5 mmol/L). Los efectos de formononetina y extracto diclorometano de rizoma sobre la secreción de hormona luteinizante, fue probada in vivo. Ratas ovariectomizadas recibieron nueve inyecciones intraperitoneales cerca de cinco días (equivalente a un total de dosis de 10 mg de formononetina o 108 mg de extracto). El extracto, pero no la formononetina, redujo la concentración sérica de hormona luteinizante. La administración intraperitoneal (pero no la intragástrica) de cloroformo (140 mg), 60 % de etanol (0,3 mL) o diclorometano (27 mg) el extracto de rizoma redujo la concentración sérica de hormona luteinizante en ratas ovariectomizadas después de 3 – 3,5 días de tratamiento. Los niveles séricos de hormona foliculo estimulante y prolactina, sin embargo, no fueron afectados. La administración intragástrica de un 95% de extracto etanólico de rizoma (0,05 mL/ animal diariamente) no tiene efecto sobre las funciones genitales en ratas femeninas. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾ Los efectos de estradiol sobre el estrógeno dependiente en el cerebro y funciones uterinas, fueron comparadas con una fracción de diclorometano de un extracto hidroalcohólico de rizoma. La inyección diaria del extracto (60 mg/rata) o estradiol, por tres semanas redujeron los niveles séricos de hormona luteinizante, pero solamente el estradiol aumentó el peso uterino. La up-regulation del receptor α de estrógeno de expresión génica se observó en MCF-7 células de carcinoma mamario tratadas con cualquiera de los extractos (35 µg/mL) o estradiol. Los resultados sugieren que la fracción diclorometano del extracto puede actuar como un modulador selectivo del receptor de estrógeno. ⁽¹⁾

Actividad Antiinflamatoria: La inyección subcutánea de un extracto de droga cruda (100 mg/Kg de peso corporal) en modelos de edema plantar en ratas bajo inducción con carragenina. El mecanismo de acción estaría relacionado con la inhibición de interleukina-8 y la reducción significativa de los niveles de neutrófilos. Al respecto los componentes activos responsables serían los ácidos ferúlicos e isoferúlico presentes en la *Cimicifuga racemosa*. ⁽¹⁾⁽²⁾

Síntomas del Climaterio: Los siguientes estudios fueron realizados usando la administración oral de ambos extractos de rizoma de *Cimicifuga racemosa*, 40% de alcohol isopropílico o 60% de etanol. ⁽²⁾

En 1982 se realizó un estudio abierto, multicéntrico que abarcó 704 pacientes en edad menopáusica y con sintomatología clásica, a las cuales se les suministró 40 gotas de un preparado comercial dos veces al día, con control a las 4, 6 y 8 semanas del tratamiento. Entre las 6 y 8 semanas el 80% de los casos evaluados mostraron mejorías clínicamente significativas (disminución de sofocos, palpitaciones, zumbidos, nerviosismo, insomnio y estados depresivos). Del total evaluado, 204 pacientes habían recibido previamente tratamiento hormonal. De esta cantidad, el 72% experimentó mejorías sintomatológicas con *Cimicifuga racemosa*, en tanto solo un 7% experimentó trastornos estomacales como principal efecto adverso. ⁽²⁾

En un ensayo clínico placebo-control, 110 mujeres con síntomas de climaterio fueron tratadas con el extracto etanólico (8 mg diariamente) por dos meses. Si bien, una reducción significativa de los niveles séricos de hormona luteinizante fueron observados en el grupo tratado ($P < 0,01$), no hubo efecto sobre los niveles de hormona foliculo estimulante. A doce semanas del estudio doble ciego, placebo-control, de 80 mujeres (edades 45-58 años) comparaba la eficacia del extracto de rizoma (8 mg diariamente) con ambos estrógenos conjugados (0,625 mg diariamente) o placebo para el tratamiento de los síntomas de climaterio y atrofia vaginal. El grupo tratado con el extracto mostró una gran reducción en los síntomas climatéricos que los grupos tratados con estrógenos conjugados o placebo, como demostró una significativa reducción en ambos Kupperman Index y Hamilton Rating Scale for Anxiety (Hamilton Anxiety Rating Scale), y por la situación proliferativa del epitelio vaginal ($P < 0,001$).

La eficacia del extracto alcohólico isopropílico para el tratamiento de los síntomas de climaterio inducidos por histerectomía fue ejecutado en un ensayo randomizado sin comparar con los controles. Sesenta mujeres bajo los 40 años de edad, quienes se sometieron a histerectomía, pero manteniendo un ovario, fueron tratadas diariamente con los dos, extracto (8 mg), estriol (1 mg), estrógenos conjugados (1,25 mg), o una combinación estrógeno-progesterona. Después de 4, 8, 12 y 24 semanas

de tratamiento, una disminución significativa de los síntomas de climaterio fue reportada por los pacientes en todos los grupos en tratamiento ($P < 0,01$). Esto fue verificado por una reducción en un Kupperman Index modificado. Los estrógenos conjugados o la combinación estrógeno-progesterona parecen ser ligeramente más efectivas que el extracto; sin embargo, diferencias significantes entre los tres tratamientos no fueron observadas. Los niveles séricos de hormona luteinizante y hormona foliculo estimulante no cambiaron significativamente en cualquiera de los tres grupos ($P > 0,05$). ⁽¹⁾

Un examen sin controles de 50 mujeres con dolencias climatéricas, después de la administración de extracto etanólico (40 gotas dos veces al día por 12 semanas), pacientes con síntomas moderados no requirieron más tratamiento. ⁽¹⁾

Un ensayo control randomizado que tomó a 60 mujeres en edades de 45 – 60 años, se comparó la eficacia del extracto etanólico con la terapia hormonal de reemplazo (0,6 mg de estrógenos conjugados) o 2 mg de diazepam para el tratamiento de los síntomas de climaterio. La evaluación clínica de los pacientes se basó sobre tres indicadores: el índice de menopausia (bochornos, sudaciones nocturnas, nerviosismo, dolor de cabeza y palpitaciones), y la escala de clasificación de ansiedad de Hamilton y la escala de autoevaluación de la depresión (para síntomas psicológicos). Las pacientes fueron tratadas con ambos extractos (40 gotas dos veces diariamente), estrógenos conjugados (0,625 mg diariamente) o diazepam (2 mg diariamente) por 12 semanas. Las tres formas de terapia redujeron los tres indicadores. El extracto y los estrógenos conjugados también redujeron los cambios atroficos de la mucosa vaginal. ⁽¹⁾⁽²⁾

En un estudio sin controles, 36 mujeres con síntomas de climaterio fueron tratadas con extracto etanólico (40 gotas) dos veces al día por 12 semanas. Una disminución significativa en los valores promedios del índice de Kupperman fue reportado ($P < 0,001$), y un aumento en los valores de la escala clínica de impresión global fueron observados. Un análisis clínico placebo-control impuso la eficacia del extracto de rizoma para el tratamiento de 82 mujeres con síntomas de climaterio. En el grupo tratado con el extracto, 31 mujeres reportaron una disminución de los síntomas considerable, mientras que 10 mujeres con síntomas severos de climaterio no mostraron mejoría. En el grupo placebo, una reducción de los síntomas fue vista en 4 mujeres, los síntomas no cambiaron en 37 mujeres. ⁽¹⁾⁽²⁾

En un trabajo sin control, 50 mujeres con síntomas de climaterio, quienes recibieron menos de una o dos inyecciones de estradiol valorado (4 mg) y progesterona enantato (200 mg) durante 1 – 2 meses anterior al ensayo, fueron tratadas con extracto isopropílico (2 tabletas dos veces al día) por 6 meses. Los resultados terapéuticos fueron valorados como muy buenos en 41 de las pacientes: durante el período de tratamiento 28, no

requirieron más inyecciones, 21 pacientes requirieron una inyección, y una paciente requirió dos inyecciones. El índice de Kupperman disminuyó significativamente ($P < 0,001$), indicando un exitoso tratamiento de los síntomas. ⁽¹⁾⁽²⁾

Un estudio multicéntrico, droga-monitoreada sin controles de 629 mujeres con síntomas de climaterio, evaluaron la eficacia del extracto etanólico (40 gotas dos veces al día) por 8 semanas. Los síntomas mejoraron cerca de un 80 % en todas las pacientes después de 6 – 8 semanas de tratamiento. ⁽¹⁾

Un estudio randomizado de 6 meses, ensayos clínicos doble ciego, fueron comparados con dos dosis diferentes del extracto isopropílico (40 y 127 mg diariamente) en 152 mujeres con síntomas de climaterio. Una disminución en el índice de kupperman se observó después de dos semanas en ambos grupos tratados. Ambas dosis mostraron niveles similares de eficacia y seguridad. Después de 6 meses, aproximadamente el 90% de las pacientes han respondido al tratamiento. No hubo efectos observados sobre la citología vaginal o los niveles de hormona luteinizante, hormona foliculo estimulante, globulina ligante de hormonas sexuales, prolactina y estradiol. ⁽¹⁾

Científicos han encontrado que *Cimicifuga racemosa* inhibe la unión en dos subtipos de receptores de serotonina ($5HT_{1A}$ y $5HT_7$), y por ende los sofocos. Amos receptores están asociados con el hipotálamo, el cual esta envuelto en la termorregulación. En una mirada a la cinética de acción del receptor, la *Cimicifuga racemosa* actúa como un agonista competitivo mezclado con el receptor $5HT_7$. ⁽⁷⁾

En un reciente estudio doble ciego randomizado en que se comparó con placebo, estrógenos conjugados y extracto de *Cimicifuga racemosa*, los efectos terapéuticos de *Cimicifuga racemosa* fueron igualmente potente que los estrógenos conjugados en la disminución de los síntomas vasomotores. Por otra parte, el tratamiento con *Cimicifuga racemosa* no ha tenido efectos sobre el grosor endometrial, el cual fue significativamente aumentado entre las mujeres que estaban recibiendo estrógenos. La carencia de efecto de *Cimicifuga racemosa* sobre el endometrio está confirmada por estudios en animales. ⁽⁷⁾

Una mirada de los ensayos clínicos evalúa la eficacia de los extractos de la droga cruda para la alivianción de los síntomas de climaterio en la mujer. En conclusión estas preparaciones de rizoma podrían ser segura y efectivas en la terapia alternativa de reemplazo estrogénico para pacientes, o mujeres en que la terapia de reemplazo es contraindicada o rechazada. ⁽¹⁾⁽²⁾

Desórdenes ginecológicos generales: Cinco estudios han descrito el uso exitoso del extracto de rizoma a 40% de alcohol isopropílico o 60% de

etanol en el tratamiento e un total de 833 mujeres con síntomas de desórdenes ginecológicos (ej. Síntomas de climaterio) y desórdenes menstruales (ej. Primera o segunda amenorrea y desórdenes premenstruales). ⁽²⁾

Actividad Hipotensora Arterial: La acteína en dosis de 1 mg/Kg demostró en gatos y conejos anestesiados actividad hipotensora, por actuar a nivel de los centros vasomotores centrales, alcanzando con 10 mg/Kg su máximo efecto. Estudios comparativos efectuados por los mismos investigadores en pacientes con compromiso de la circulación arterial periférica, demostraron que 500 mg/Kg de acteína provocaban una acción vasodilatadora y un mayor flujo sanguíneo a nivel periférico, sin afectar de manera significativa la presión arterial. ⁽²⁾⁽³⁾

Actividad Antioxidante: Investigadores han encontrado que *Cimicifuga racemosa* tiene actividad antioxidante. El daño del DNA inducido por especies reactivas del oxígeno contribuye al desarrollo del cáncer. La reducción de estas especies reactivas del oxígeno disminuye el riesgo de desarrollar cáncer por la vía de barrido de radicales libres y la inducción de la quinona reductasa (QR). La Menadiona, un derivado de la vitamina E, es una quinona citotóxica y que es sabido que causa daño en el DNA. Se encontró que la *Cimicifuga racemosa* es un protector celular de DNA sobre el daño inducido por la menadiona. ⁽⁷⁾

Otras: En modelos con ratas, investigadores midieron la densidad mineral de la tibia, la cual es sensible a los niveles de estrógeno. A de tres meses de una ovariectomía, sobre el 50 % de la densidad ósea estaba baja en ratas. Esta pérdida de la densidad ósea puede ser prevenida con estrógenos, y en poco grado por la *Cimicifuga racemosa* y la soya. Las ratas ovacteromizadas experimentaron la significativa mejoría en la tibia cuando fueron tratadas con estrógenos o *Cimicifuga racemosa*. En su reciente estudio doble ciego placebo control que comparó los estrógenos conjugados y *Cimicifuga racemosa*, en una muestra de mujeres postmenopáusicas. Se encontró que la preparación de *Cimicifuga racemosa* tiene efectos comparables sobre marcadores séricos del metabolismo óseo como los estrógenos. Los datos sobre la fosfatasa alcalina (un marcador para la formación ósea) o crosslaps (un marcador sérico de la degradación ósea) indicaron que la *Cimicifuga racemosa* puede tener un efecto osteoprotectivo debido a un aumento de la formación ósea. ⁽⁷⁾

Estudios en animales han encontrado que los compuestos de *Cimicifuga racemosa* tienen efectos inhibitorios sobre el desarrollo de tumores en la piel de ratón y sobre tumores de próstata xenografticos. El

mecanismo preciso por el cual puede operar no esta claro, tal vez reduciendo la densidad microvascular cerca del tumor, induciendo un efecto antioxidante, o induciendo alguna actividad dopaminérgica en las células tumorales. A este tiempo no esta claro si *Cimicifuga racemosa* puede ser efectiva en la prevención de la inducción de enfermedades de la próstata o en el tratamiento de la enfermedad o en el tratamiento de las complicaciones asociadas con la terapia del cáncer de próstata. *Cimicifuga racemosa* puede ser capaz de disminuir estos síntomas vasomotores. ⁽⁷⁾

Toxicología

Los estudios de mutagenicidad del extracto alcohólico isopropílico (40%) sobre *Salmonella typhimurium* TA-98 y TA-100 como los de carcinogenicidad han resultado negativos. Estudios de toxicidad crónica a 6 meses de administración continua en ratas demostraron efectos tóxicos con dosis equivalentes a 90 veces la dosis humana. Por tal motivo la Comisión "E" de Alemania limita el uso de la *Cimicifuga racemosa* a 6 meses, debiendo realizar descansos. Dada la escasísima estadística de toxicidad a largo plazo con *Cimicifuga racemosa*, queda a criterio del médico su prescripción por tiempo superior a los seis meses. ⁽²⁾

En un estudio se comparó la incidencia de la metástasis de tumores mamarios localizados en el pulmón en animales que están recibiendo *Cimicifuga racemosa* y a los que estaban recibiendo la dieta control. El porcentaje de animales en el grupo de *Cimicifuga racemosa* con tumor pulmonar fue significativamente mayor que en los animales control (27% versus 10%). Similarmente, entre los animales con tumor pulmonar, el porcentaje con lesiones múltiple de pulmón (≥ 3) fue mayor en animales que tomaban *Cimicifuga racemosa* que en los animales control (70% versus 25%). El tiempo de sobrevida para los animales con tumores pulmonares no fue diferente en los grupos cruzados. La investigación histológica a ciegas del tejido pulmonar encontró una aumento significativamente estadístico en la incidencia de lesiones metastásicas en los ratones tratados con *Cimicifuga racemosa* con tumores primarios comparados con el grupo control. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas detectadas entre los animales alimentados con *Cimicifuga racemosa* y los alimentados con la dieta control para lesiones intra o extravascular o el número total de focos pulmonares. ⁽⁷⁾

- Daño Hepático

En Australia se reportó un caso de hepatitis fulminante (requirió transplante) en una paciente que había tomado extractos de *Cimicifuga racemosa*. Sin embargo, una revisión posterior del caso no pudo probar fehacientemente que haya sido la toma del extracto la que desencadenó la hepatitis. ⁽²⁾⁽⁸⁾

Una mujer de 47 años que estaba tomando *Cimicifuga racemosa* para los síntomas menopáusicos en la dosis recomendada (una tableta dos veces al día). Ella dejó de tomar el producto después de observar la presencia de la orina oscura el día 6 del uso. Además ella desarrolló letargo e ictericia 24 horas antes de ser hospitalizada. En la admisión, la notaron ictericia y tenía encefalopatía hepática del grado 3-4. La paciente requirió un trasplante urgente del hígado. Algo parecido ocurrió en una mujer de 52 años. ⁽⁷⁾

En febrero, la administración de las mercancías de la terapéutica de Australia (equivalente al FDA de los E.E.U.U.) requirió que las preparaciones que contienen *Cimicifuga racemosa* deban llevar una advertencia sobre toxicidad del hígado. ⁽¹⁰⁾

Ha habido un número de informes internacionales de daño del hígado sospechosos para ser asociado al uso de *Cimicifuga racemosa*, incluyendo tres informes del caso en Canadá y un caso publicado de muerte en los Estados Unidos. La mayor parte de estos casos implicaron otros problemas médicos y el uso de otras medicaciones que pudieron haber contribuido al daño del hígado. La salud Canadá está aconsejando a consumidores y a médicos: Los consumidores deben consultar a un médico si tienen fatiga inusual, debilidad, pérdida de apetito, o si desarrollan los síntomas sugestivos de lesión hepática tales como piel amarilla o que el blanco de los ojos se vuelva amarillo, orina oscura o de dolor abdominal. ⁽¹¹⁾

La HMPC evaluó 42 casos de hepatotoxicidad reportados, recogidos de autoridades europeas (34 casos) así como los reportados en literatura (8 casos). De los cuales sólo 16 se consideraron para evaluar si el consumo de *Cimicifuga racemosa* se pueden relacionar a daño hepático. En donde en dos casos se observó hepatitis autoinmune, un caso de daño hepatocelular y un caso de falla hepática fulminante. La HMPC continúa investigando. ⁽¹²⁾

Contraindicaciones

- Dosis altas han provocado en ratas preñadas nacimientos prematuros, por tal motivo no se recomienda su empleo durante el embarazo, como así tampoco en la lactancia. ⁽²⁾
- Estudios previos realizados en útero aislado de ratas habían sugerido una afinidad de los extractos de *Cimicifuga racemosa* por receptores estrogénicos. ⁽²⁾
- El extracto isopropanólico de *Cimicifuga racemosa* demostró de manera dosis-dependiente, inhibir la síntesis de ADN antagonizando la actividad estrogénica del estradiol. Del mismo modo evidenció aumentar la actividad antiproliferativa del tamoxifeno. Todo ello sugiere que no existirían contraindicaciones para el uso de preparados comerciales de *Cimicifuga racemosa* para ser empleados en pacientes con antecedentes de historia de cáncer de mama. ⁽²⁾
- Debido a los potenciales efectos estrogénicos y a la carencia de datos sobre su seguridad, el rizoma de *Cimicifuga racemosa* no debería ser usado durante el embarazo o lactación o en niños menores de 12 años. ⁽¹⁾
- Contraindicado en pacientes con daño hepático previo. ⁽¹²⁾

Precauciones

- **Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad:** El extracto isopropílico al 40% de la droga cruda no fue mutagénico en el ensayo en el microsoma de la Salmonella, usando cepas de *S. typhimurium* TA98 o TA 100. ⁽¹⁾
- **Embarazo; efectos teratogénicos:** La administración intragástrica sobre 2g/Kg de peso corporal de la droga cruda, como un componente de dos medinas tradicionales china, a ratas embarazadas diariamente sobre los 7 – 17 días de gestación, no fue teratogénica. ⁽¹⁾
- No usar dosis mayores a las recomendadas. ⁽⁴⁾⁽⁵⁾

- Si los síntomas persisten o empeoran luego de 8 semanas de tratamiento se debe consultar al médico. ⁽⁴⁾⁽⁵⁾
- Si el consumo del extracto produce reacción alérgica, se debe suspender el tratamiento y consultar al médico. ⁽⁴⁾⁽⁵⁾
- En todos los casos de sangramiento vaginal irregular o persistente, informe a su médico. ⁽⁴⁾⁽⁵⁾
- Se recomienda no usar el extracto si el paciente presenta una historia previa de tumores estrógeno-dependientes. El mecanismo de acción de *Cimicifuga racemosa* aún no ha sido dilucidado completamente, razón por la cual puede presentar potencialmente un efecto estrogénico. ⁽⁴⁾⁽⁵⁾
- El tratamiento continuo no debe exceder los seis meses. ⁽⁸⁾
- Pacientes con problemas de hipertensión, de riñón o de hígado deben consultar con un profesional de salud antes de consumir la droga. ⁽⁴⁾⁽⁵⁾
- La EMEA y el Comité sobre Productos Medicinales Herbarios desea entregar la siguiente información debido a los casos de hepatotoxicidad reportados por el consumo de esta planta:

Pacientes: Se debe detener la administración de *Cimicifuga racemosa* y consultar con un médico si se desarrollan síntomas y signos que sugieran un daño hepático (cansancio, pérdida de apetito, piel y ojos de color amarillo, dolor severo en la parte superior del estómago con náuseas o vómitos u orina oscura). ⁽¹²⁾

Profesionales de la salud: Consultar a los pacientes acerca del uso de productos que contengan *Cimicifuga racemosa*. Además de informar estos efectos a los respectivos sistemas de Farmacovigilancia. ⁽¹²⁾

Efectos Adversos

- Los extractos de *Cimicifuga racemosa* son generalmente bien tolerados. La revisión de más de 2800 pacientes tratadas con extractos estandarizados de *Cimicifuga racemosa* revelaron una muy baja incidencia (5,4%) de efectos adversos. ⁽²⁾

- Alteraciones gastrointestinales menores y dolor de cabeza. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽⁸⁾
- Ha sido señalado que dosis excesivas (5 gr de la droga o 12 gr del extracto) pueden provocar síntomas tales como náuseas, vómitos, vértigos, bradicardia (lentitud anormal del pulso), trastornos visuales y nerviosos. ⁽²⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾
- Puede causar daño hepático, observándose cansancio, pérdida de apetito, piel y ojos de color amarillo, dolor severo en la parte superior del estómago con náuseas o vómitos u orina oscura. ⁽¹²⁾

Interacciones

- No hay información disponible sobre las precauciones generales o precauciones concernientes a las interacciones de la droga, o droga y pruebas de interacciones en laboratorios. ⁽¹⁾
- *Cimicifuga racemosa* puede bajar la presión arterial, y por lo tanto se debe utilizar cuidadosamente con otros agentes hipotensos, tales como betabloqueadores como el metoprolol o propranolol y los bloqueadores de canales de calcio como el diltiazem o el verapamilo). Además puede contener cantidades pequeñas de ácido salicílico, y puede aumentar los efectos de la antiplaquetarios de otros agentes tales como aspirina. ⁽⁹⁾
- *Cimicifuga racemosa* puede alterar la manera que el hígado analiza o que metaboliza ciertas drogas. En la teoría, en unas pocas gotas de etanol causan síntomas con disulfiram o metronidazol causan náusea y vómitos. ⁽⁹⁾

Dosis

A menos que sea indicado de otro modo.

Dosis diaria: 40 – 60% de extractos isopropílicos o etanólicos de la droga cruda, correspondiendo a 40 mg de la droga. ⁽¹⁾

Formas de Administración

Oral: Droga cruda, y extractos isopropílicos y etanólicos. Cápsulas.

Condiciones de Almacenamiento

Almacenar en un contenedor bien cerrado, protegido de la luz y humedad.

Información Adicional

El rizoma de *Cimicifuga racemosa* se encuentra registrado por las farmacopeas de China, Inglaterra, Alemania, Rusia y Japón. La FDA norteamericana la contempla como hierba de seguridad indefinida aunque aprobada como suplemento dietario. La comisión "E" de Monografías de Alemania la recomienda para los trastornos relacionados con la menopausia (dismenorrea, fenómenos neurovegetativos) y en el síndrome premenstrual, también figura en monografías de la OMS. ⁽²⁾⁽³⁾

Referencias

- 1) WHO. *Monographs On Select Medicinal Plants – Volumen II*, Geneva, 2002, páginas: 55 – 65.
- 2) Alonso J. (2004). *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos*. 1ºEd. Editorial Corpus Libros. Rosario. Argentina. Pág: 337-341.
- 3) Pharmacognosy. *Phytochemistry. Medicinal Plants*. Jean Bruneton. 2º Edición, 1999. Pág. 761
- 4) Folleto Paciente y Profesional de producto autorizado por el Instituto de Salud Pública.
- 5) Folleto Paciente y Profesional del Registro de producto autorizado por el Instituto de Salud Pública.

- 6) Blumenthal M. et al, *The Complete German Commission E Monographs*, Austin, Texas, American Botanical Council, 1999, [cd-room], Horse chestnut seed.
- 7) Workshop on the Safety of Black Cohosh in Clinical Studies. National Institutes of Health Bethesda, Maryland November 22, 2004.
- 8) Información on line, para acceder a ella visitar la página: <http://www.herbalsafety.utep.edu/herbs-pdfs/blackcohosh.pdf>. Acceso 06.08.06.
- 9) Información on line, para acceder a ella visitar la página: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/display.cfm?id=454642F6-FA6F-4259-9CC981E93779D461&method=displayFull&pn=96A13E3E-0965-4B79-8B08A5A110EEBF46>. Acceso 06.08.06.
- 10) Información on line, para acceder a ella visitar la página: <http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/hepC/hs-12.html>. Acceso 06.08.06.
- 11) Información on line, para acceder a ella visitar la página: http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2006/2006_72_e.html. Acceso 06.08.06.
- 12) Información on line, para acceder a ella visitar la página: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/hmpc/26925906en.pdf>. Acceso 06.08.06.