

Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre el riesgo asociado al consumo de complementos alimenticios que contienen raíz/rizoma de *Cimicifuga racemosa* como ingrediente

Número de referencia: AESAN-2021-016

Informe aprobado por el Comité Científico en su sesión plenaria de 24 de noviembre de 2021

Grupo de trabajo

María del Puy Portillo Baquedano (Coordinadora), Araceli Díaz Perales, Ángel Gil Izquierdo, Magdalena Rafecas Martínez, María del Carmen Recio Iglesias y Ana María Rivas Velasco

Comité Científico

Carlos Alonso Calleja Universidad de León	Carlos M. Franco Abuín Universidade de Santiago de Compostela	Sonia Marín Sillué Universitat de Lleida	Magdalena Rafecas Martínez Universitat de Barcelona
Houda Berrada Ramdani Universitat de València	Ángel Gil Izquierdo Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Francisco J. Morales Navas Consejo Superior de Investigaciones Científicas	María del Carmen Recio Iglesias Universitat de València
Irene Bretón Lesmes Hospital Gregorio Marañón de Madrid	María José González Muñoz Universidad de Alcalá de Henares	Victoria Moreno Arribas Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Ana María Rivas Velasco Universidad de Granada
Araceli Díaz Perales Universidad Politécnica de Madrid	Isabel Hernando Hernando Universitat Politècnica de València	Silvia Pichardo Sánchez Universidad de Sevilla	Gloria Sánchez Moragas Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Pablo Fernández Escámez Universidad Politécnica de Cartagena	Esther López García Universidad Autónoma de Madrid	María del Puy Portillo Baquedano Universidad del País Vasco	Antonio Valero Díaz Universidad de Córdoba

Secretario técnico

Vicente Calderón Pascual

Resumen

Los extractos de raíz o rizoma de *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., también conocida como cohosh negro, han sido utilizados tradicionalmente para el tratamiento de diferentes afecciones, entre las cuales se encuentran el síndrome premenstrual, la menopausia y otros problemas ginecológicos, usos que han sido reconocidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). En España, se comercializan preparados con *Cimicifuga racemosa* bien bajo el formato de medicamentos a base de plantas o bien bajo el formato de complementos alimenticios. En un muestreo no exhaustivo realizado sobre los complementos alimenticios que contienen *Cimicifuga racemosa* que se encuentran registrados en el Registro General Sanitario de Empresas Alimentarias y Alimentos (RGSEAA), se observa que las cantidades de *Cimicifuga racemosa* que

contienen se encuentran en un rango muy amplio, no habiendo uniformidad en cuanto a su forma de expresión.

En 2006, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó una nota informativa sobre la posible asociación del uso del extracto de rizoma de *Cimicifuga racemosa* con lesiones hepáticas agudas, y en ella se establecieron una serie de recomendaciones al respecto. En este contexto, el Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) ha realizado una revisión de la evidencia científica que existe acerca de la posible toxicidad derivada del consumo de complementos alimenticios que contienen *Cimicifuga racemosa* como ingrediente.

La eficacia de los extractos de *Cimicifuga racemosa* para el tratamiento de los síntomas de la menopausia en comparación con el placebo quedó constatada en un metaanálisis reciente. Sin embargo, esta evidencia científica solo ha sido establecida para los medicamentos a base de plantas, pero no para los complementos alimenticios.

En cuanto a la seguridad, la bibliografía científica indica que, en líneas generales, los extractos estandarizados de *Cimicifuga racemosa* son bien tolerados. En cuanto a los posibles efectos hepatotóxicos de *Cimicifuga racemosa*, los estudios científicos realizados hasta la fecha no demuestran que haya evidencias sobre ello. Sin embargo, los productos etiquetados como “cohosh negro” se han relacionado en la práctica clínica con diversos casos de lesión hepática, en los cuales los datos acerca de la dosificación, pureza, origen y preparación de los productos, así como la relación temporal del uso y aparición de los síntomas, eran escasos. Por tanto, la relación entre el consumo de *Cimicifuga racemosa* y las lesiones hepáticas es comprometida. Los datos más recientes son indicativos de que no existe una relación causa-efecto entre el consumo de complementos alimenticios con *Cimicifuga racemosa* y la aparición de afecciones hepáticas. Sin embargo, ante la falta de estudios que analicen la seguridad del consumo de este tipo de complementos con un diseño metodológico adecuado, no se puede descartar que los mismos, a las dosis y tipos de extracto que se encuentran actualmente disponibles en el mercado, estén relacionados con hepatotoxicidad y, por ello, no se recomienda su utilización en personas con la función hepática alterada.

Además, se requiere que los profesionales de la salud, investigadores y ciudadanos notifiquen los efectos adversos serios que crean que pueden tener una relación causal con este tipo de complementos a las instituciones correspondientes. Además, las autoridades reguladoras deberían desarrollar sistemas de vigilancia post-comercialización. Por otro lado, es necesario llevar a cabo una estandarización de los complementos alimenticios que contienen *Cimicifuga racemosa* en cuanto a su composición y a la declaración de la misma en el etiquetado, para garantizar que dicha composición sea consistente.

Finalmente, es necesario promover la realización de ensayos clínicos con un diseño metodológico adecuado, para poder establecer unas conclusiones con respecto a la eficacia y seguridad de los complementos alimenticios que contienen *Cimicifuga racemosa*.

Palabras clave

Cimicifuga racemosa, complementos alimenticios, menopausia, hepatotoxicidad.

Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) on the risk associated with the consumption of food supplements that contain the root/rhizome of *Cimicifuga racemosa* as an ingredient

Abstract

Extracts of the root or rhizome of *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., also known as black cohosh, have traditionally been used for treating various conditions, including premenstrual syndrome, menopause and other gynaecological problems, uses that have been recognised by the World Health Organisation (WHO) and the European Medicines Agency (EMA). In Spain, products containing *Cimicifuga racemosa* are marketed either as herbal medicinal products or as food supplements. A non-exhaustive sampling of food supplements containing *Cimicifuga racemosa* registered in the General Health Register of Food and Food Companies (RGSEAA, as per its Spanish acronym), it showed such food supplements contained highly varying accounts of *Cimicifuga racemosa*, with no uniformity in their form of expression.

In 2006, the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS) published an information note on the possible association of the use of *Cimicifuga racemosa* rhizome extract with acute liver damage, and set out a series of recommendations in this regard. In this context, the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) has carried out a review of the scientific evidence on the potential toxicity of the consumption of food supplements containing *Cimicifuga racemosa* among its ingredients.

The effectiveness of *Cimicifuga racemosa* extracts compared to placebo in the treatment of menopausal symptoms was demonstrated in a recent meta-analysis. However, this scientific evidence has only been established for herbal medical products, but not for food supplements.

In terms of safety, scientific literature indicates that standardised extracts of *Cimicifuga racemosa* are generally well tolerated. With regard to any potential hepatotoxic effects of *Cimicifuga racemosa*, scientific studies to date show no evidence in this regard. However, products labelled as “black cohosh” have been associated in clinical practice with several cases of liver injury, in which data on dosing, purity, origin and preparation of the products, as well as the time period between use and onset of symptoms, were scarce. Therefore, the relationship between *Cimicifuga racemosa* consumption and liver damage is controversial. The most recent data indicate that there is no cause-effect relationship between the consumption of *Cimicifuga racemosa* food supplements and the development of liver disease. However, in the absence of essays with an appropriate methodological design analysing the safety of the consumption of this type of supplements, it cannot be ruled out that these supplements, at the dosing and types of extract currently available on the market, are associated with hepatotoxicity and, therefore, their use is not recommended in people with impaired liver function.

In addition, health professionals, researchers and users are required to report to the appropriate institutions any serious adverse effects that they believe may be causally related to these types of supplements. In addition, regulatory authorities should develop post-marketing surveillance systems. In addition, there is a need for standardisation of food supplements containing *Cimicifuga racemosa*

in terms of composition and its declaration on the label to ensure consistency of such composition.

Finally, it is necessary to promote clinical trials with an appropriate methodological design in order to draw conclusions regarding the efficacy and safety of food supplements containing *Cimicifuga racemosa*.

Key words

Cimicifuga racemosa, food supplements, menopause, hepatotoxicity.

Cita sugerida

Comité Científico AESAN. (Grupo de Trabajo) Portillo, M.P., Díaz, A., Gil, Á., Rafecas, M., Recio, M.C. y Rivas, A.M. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre el riesgo asociado al consumo de complementos alimenticios que contienen raíz/rizoma de *Cimicifuga racemosa* como ingrediente. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 2022, 35, pp: 91-113.

1. Introducción

Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., también llamada *Actae racemosa* L., es conocida coloquialmente como cimicífuga o cohosh negro. Es una planta herbácea perenne, perteneciente a la familia *Ranunculaceae*. Presenta grandes hojas (las basales pueden medir hasta 1 metro de largo y ancho) con un margen grueso dentado, que forman series repetidas de tres foliolos. Las flores se producen a finales de primavera y principios del verano en un tallo alto, formando racimos de hasta 50 centímetros de largo. Las flores, que no tienen pétalos, ni sépalos, consisten en grupos reducidos de estambres blancos que rodean un estigma blanco. Tienen un marcado aroma de carácter dulce y olor medicinal desagradable, que atrae a las moscas, los mosquitos y los escarabajos. La fruta seca es un folículo, con un solo carpelo, que contiene varias semillas (Richo, 2002).

De acuerdo con sus caracteres morfológicos y con los estudios de ADN realizados, el género *Cimicifuga* se ha reclasificado en el género *Actaea* (Compton et al., 1998). Este último, comprende un total de 28 taxones, distribuidos en todo el hemisferio norte, 8 de los cuales son autóctonos de América del Norte y los otros 20 se han encontrado en Asia y Europa.

Cimicifuga racemosa es una planta etnomedicinal muy conocida (Applequist, 2003) (Qiu et al., 2014). Sus raíces y rizomas han sido utilizados tradicionalmente por los americanos nativos para el tratamiento de diferentes afecciones (Predny et al., 2006). Su uso en medicina se recogió en la Farmacopea de Estados Unidos en 1830. A lo largo del siglo XIX, se utilizó para tratar diversas alteraciones ginecológicas como la endometriosis, la amenorrea, la dismenorrea, la menorragia, la esterilidad y los dolores postparto severos, así como para aumentar la producción de leche materna (McKenna et al., 2001).

En la actualidad, en algunos países de Europa, las preparaciones que contienen rizoma de *Cimicifuga racemosa* están autorizadas bien como medicamentos a base de plantas o bien como complementos alimenticios, siendo utilizados fundamentalmente para el tratamiento de los síntomas de la tensión premenstrual, la menopausia y otros problemas ginecológicos (Borrelli et al., 2003) (Mollá et al., 2009).

Por otro lado, es importante señalar que en algunos mercados americanos se han podido encontrar preparados botánicos con adulteraciones, sustituciones o identificaciones erróneas, sin haber pasado controles de calidad, lo cual puede plantear un serio riesgo para la seguridad del consumidor. En el caso de *Cimicifuga racemosa*, se ha adulterado con algunas otras especies de *Actaea* así como con cohosh azul (*Caulophyllum thalictroides* (L.) Michx.), descrito como venenoso, debido a su apariencia similar y lugares de crecimiento comunes. Además, existen otras especies diferentes que podrían generar también confusión, como el cohosh blanco, el cohosh amarillo, etc. (Teschke et al., 2009) (Jiang et al., 2011). Así pues, la correcta identificación y diferenciación de *Cimicifuga racemosa* respecto de otras especies es el punto crítico que asegura la calidad, la seguridad y la eficacia de los preparados (Beer y Neff, 2013).

En 2006, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recibió información del Comité de Plantas Medicinales (*Committee on Herbal Medicinal Products*, HMPC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) respecto de la posible asociación del uso del extracto de rizoma de *Cimicifuga racemosa* con lesiones hepáticas agudas (EMA, 2006).

En este contexto, el Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) ha realizado una revisión de la evidencia científica que existe acerca de la posible toxicidad derivada del consumo de complementos alimenticios que contienen *Cimicifuga racemosa* como ingrediente, con el objetivo de establecer, si es el caso, una recomendación en cuanto a la dosis que podría considerarse segura, así como el de valorar la conveniencia de establecer advertencias de seguridad en el etiquetado, con el objetivo último de poder tomar medidas de gestión pertinentes en caso de que fueran necesarias.

2. Compuestos bioactivos de *Cimicifuga racemosa*

Cimicifuga racemosa contiene numerosos compuestos orgánicos con actividad biológica (Guo et al., 2017). La primera caracterización de dichos compuestos fue realizada en 1827 por G.W. Mears (Li y Yu, 2006). Así, se obtuvieron taninos, ácido gálico, resinas, gomas, almidones y sustancias amargas sin clasificar. En 1909 se puso de manifiesto la presencia de ácido isoferúlico, derivados del ácido cinámico, esterole vegetales y diversos ácidos grasos. Las investigaciones continuaron, y en los años 60 y 70 del siglo pasado se determinó cuáles eran los compuestos bioactivos mayoritarios del género *Cimicifuga*: triterpenoides, compuestos fenólicos y sus metabolitos, esterole vegetales, alcaloides y cromonas. En total, se han aislado alrededor de 457 compuestos, siendo algunos menos los que presentan actividad biológica.

2.1 Saponinas

Como se ha indicado previamente, la mayoría de los compuestos bioactivos de *Cimicifuga racemosa* son triterpenoides, con una estructura altamente oxidada del cicloartano, que posee tres anillos en posición 9 y 10. Atendiendo al grado de oxidación y al sistema por el que se forman los anillos y cadenas laterales, las saponinas se clasifican en siete subtipos diferentes. Estos subtipos incluyen estructuras tipo cimigenol. De hecho, el cimigenol y sus derivados glicósidos y análogos fueron los primeros terpenoides aislados en el género *Cimicifuga* durante los años 60 de siglo pasado. También se encuentra el tipo shengmanol, el tipo foetidinol, el tipo isodahurinol y el tipo pentol (tipo cicloartanol). Durante los años 90 del siglo pasado se aislaron diversas estructuras derivadas del cimigenol, que incluyen sus glucósidos, como los análogos 25-anhidrocimigenol, 7,8-dedihidrocimigenol y epímeros de la posición 24 (como es el caso del cimigo).

2.2 Fenilpropanoides

En *Cimicifuga racemosa* se encuentran cantidades importantes de ácido cafeico, ácido ferúlico y ácido isoferúlico; de hecho, es una de las pocas plantas que posee estos dos últimos compuestos. Además, contiene otros ácidos fenólicos, como los derivados del ácido fúlico, que incluyen ácidos cimicifugos, shomasidos A-E y cimiracematos A-D.

Contiene además glucósidos fenilpropanoides de galactosa y glucosa, entre los que se encuentran la cimidahurina y la cimidahurinina. Por otra parte, se pueden encontrar dos lignanos, siendo el más importante de ellos la actaealactona.

2.3 Compuestos nitrogenados

En *Cimicifuga racemosa* se encuentran diversas clases de componentes derivados de amidas y alcaloides, aunque el contenido de componentes tipo amida es muy bajo. Otros compuestos nitrogenados derivan de la guanidina y entre estos se incluyen la cimipronidina y la ciclocimipronidina.

2.4 Cromonas

Las cromonas fueron aislados de *Cimicifuga racemosa* en la década de los 70 del siglo pasado, siendo los más importantes la cimifugina y visnagina.

2.5 Flavonoides

En la composición de *Cimicifuga racemosa* se encuentran, asimismo, flavonoides, como la isoflavona formononetina, aunque recientemente algunas publicaciones ponen en duda la presencia de estos compuestos.

2.6 Otros compuestos

Entre otros compuestos se encuentran derivados de esteroides vegetales (cimisterol A), que es un 4α -metilesterol.

3. Indicaciones, productos y posología

3.1 Indicaciones

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció en 2002 el uso de la planta medicinal *Cimicifuga racemosa* para el tratamiento de síntomas climatéricos como sofocos, sudoración abundante, trastornos del sueño e irritabilidad nerviosa, basándose en los datos clínicos disponibles. Asimismo, reconoció su uso en el tratamiento del síndrome premenstrual y dismenorrea, el cual está descrito en diferentes farmacopeas y sistemas tradicionales de medicina (OMS, 2002).

La Sociedad Norteamericana de Menopausia también recomienda el uso de esta planta medicinal, como una opción de tratamiento para mujeres con síntomas leves relacionados con la menopausia, junto con enfoques relacionados con el estilo de vida (NAMS, 2004).

Asimismo, la EMA considera como "uso bien establecido" para los extractos secos de rizoma de *Cimicifuga racemosa*, el alivio de los trastornos neurovegetativos menores asociados a la menopausia, como sofocos y sudoración intensa (EMA, 2018). Por su parte, la Comisión Europea aprueba el uso de los extractos de *Cimicifuga racemosa* definidos en la monografía de la EMA para el tratamiento del síndrome premenstrual, de la dismenorrea y de los trastornos neurovegetativos asociados a la dismenorrea y menopausia.

3.2 Productos

El primer medicamento alopático a base de plantas (*Herbal Medicinal Product*, HMP) que contenía extracto de *Cimicifuga racemosa* se introdujo en Alemania en 1956 y ha sido estudiado exhaustivamente desde entonces. Estaba formulado en forma de comprimidos que contenían un extracto

isopropílico y en forma de una solución que contenía un extracto etanólico. En Alemania, donde los medicamentos a base de plantas son autorizados bajo un estricto control regulatorio, el cual requiere una prueba de eficacia, seguridad y calidad farmacéutica de última generación, los ginecólogos califican el tratamiento con *Cimicifuga racemosa* como conocido y eficaz para los síntomas climatéricos. La Ley de Medicamentos de Alemania de 1976 obligó a los fabricantes a proporcionar pruebas de calidad, seguridad y eficacia, y estableció un período de transición para los medicamentos existentes hasta 1990. Entre 1985 y 1987, el Ministerio de Salud alemán estableció estándares sobre cómo realizar ensayos clínicos para productos medicinales. En los estudios realizados bajo estas condiciones, 127 mg diarios de extracto resultaron ser seguros, aunque con 40 mg bastaba para producir efectos positivos significativos (Henneicke-von Zepelin, 2017). Posteriormente, aparecieron en el mercado otros dos medicamentos a base de plantas que contenían extracto alcohólico de *Cimicifuga racemosa* como ingrediente.

En 2010, el Comité de productos medicinales a base de plantas de la EMA (Committee on *Herbal Medicinal Products*, HMPC) aprobó el uso de *Cimicifuga racemosa*, basándose en las publicaciones existentes hasta el momento, siempre y cuando la producción del extracto tuviera la calidad farmacéutica probada, de acuerdo con los estándares establecidos. No fijó un límite para la duración del uso, pero se indicó que después de 6 meses de terapia, se debería consultar a un profesional médico (Henneicke-von Zepelin, 2017) (EMA, 2018).

Hoy en día, los extractos de *Cimicifuga racemosa* están disponibles en Estados Unidos, Canadá, Europa y Australia, entre otros, como complemento alimenticio o producto fitomedicinal. En 2018, había 38 productos medicinales aprobados o registrados en la Unión Europea (HMPC, 2018).

En Bélgica e Italia, su comercialización como complementos alimenticios está autorizada bajo restricciones y advertencias en el etiquetado, como que la dosis diaria recomendada no debe ser superior a 30 mg de rizoma seco y las advertencias de consultar al médico antes de consumirlo y de no consumirlo en caso de enfermedad hepática. En Alemania, Austria y Suiza, en su documento de evaluación de seguridad de distintas especies botánicas, *Cimicifuga racemosa* se considera una planta medicinal y figura en la lista A (no recomendada en alimentos) (BVL, 2014).

En el caso de España, están comercializados numerosos complementos alimenticios con *Cimicifuga racemosa*, invocando el principio de reconocimiento mutuo, siempre y cuando el producto (por su composición y presentación) no pueda clasificarse como medicamento, de acuerdo con la Directiva 2001/83/CE (UE, 2001), modificada por la Directiva 2004/27/CE (UE, 2004). Es importante señalar que la inmensa mayoría de estos complementos no solo contienen el extracto de *Cimicifuga racemosa*, sino que además contienen un número más o menos grande de extractos de otras plantas. La justificación de la inclusión de estos extractos adicionales, o el papel que juegan estos en los efectos del complemento no suelen estar descritos. Por otra parte, estos complementos alimenticios se encuentran en diferentes tipos de presentación, como pueden ser cápsulas, pastillas, comprimidos, tabletas, líquido o polvos. En un muestreo no exhaustivo realizado sobre los complementos alimenticios que contienen *Cimicifuga racemosa* que se encuentran registrados en el Registro General Sanitario de Empresas Alimentarias y Alimentos (RGSEAA), se observa que las cantidades de *Cimicifuga*

racemosa que contienen se encuentran en un rango muy amplio. Al traducir estas cantidades en dosis diaria recomendada, no hay uniformidad en cuanto a su forma de expresión. Por ejemplo, hay complementos que indican esta dosis como cantidad de extracto seco al día (con dosis que van desde 5 hasta 320 mg de extracto seco/día). Otros complementos indican la dosis como cantidad de *Cimicifuga racemosa* al día (con dosis que van desde 17 hasta 90 mg de cimicífuga/día). En la gran mayoría de ellos, no se especifica la relación rizoma/extracto (*Drug Extract Ratio*, DER) y solo en unos pocos se indica el porcentaje de glucósidos triterpénicos. Por tanto, no se puede establecer una comparación entre las dosis contenidas en los complementos alimenticios y los medicamentos a base de plantas medicinales, cuya composición está perfectamente establecida en su ficha técnica, así como en la monografía de la EMA (2018).

En el caso de los medicamentos a base de plantas, se aplican controles relacionados con la recolección, la producción de extracto y del producto, y la estabilidad. Estos controles de calidad a los cuales están sujetos, garantizan la protección frente a adulteraciones y contaminaciones, siendo por tanto factores que garantizan unos niveles de eficacia y seguridad estables. Sin embargo, en el caso de los complementos alimenticios, no se exige legalmente unos controles tan rigurosos. Con frecuencia, los complementos alimenticios que afirman consistir en *Cimicifuga racemosa* auténtica de América del Norte, contienen especies de cimicífuga asiáticas completamente diferentes (Jiang et al., 2006) (Ma et al., 2011). En consecuencia, al analizar los datos científicos publicados, es fundamental diferenciar entre medicamentos a base de plantas y complementos alimenticios, así como diferenciar entre diferentes extractos.

3.3 Posología de medicamentos a base de *Cimicifuga racemosa*

En cuanto a la posología, las dosis recomendadas por diversos organismos son diferentes. La propuesta de la *European Scientific Cooperative On Phytotherapy* (ESCOP) es de 40 a 140 mg de extracto alcohólico estandarizado (isopropanólico al 40 % o etanólico al 40-60 %), o preparaciones equivalentes diarias por vía oral (ESCOP, 2003).

En cambio, la posología propuesta por la EMA para los medicamentos a base de plantas en su monografía es mucho más restrictiva (EMA, 2018):

- Extracto seco (DER 5-10:1, solvente de extracción etanol 58 % V/V): 2,8 mg, dos veces al día vía oral (dosis diaria: 5,6 mg).
- Extracto seco (DER 4,5-8,5:1, solvente de extracción etanol 60 % V/V): 6,5 mg, una vez al día vía oral.
- Extracto seco (DER 6-11:1, solvente de extracción propan-2-ol 40 % V/V): 5 mg una vez al día o 2,5 mg dos veces al día vía oral (dosis diaria: 5 mg).

La EMA permite el consumo de estos productos sin control médico durante un máximo de 6 meses.

Finalmente, la posología recomendada por la Comisión Europea es de 40 mg diarios para extractos alcohólicos (40-60 %) (BVL, 2014).

4. Actividad biológica de *Cimicifuga racemosa*

4.1 Efecto sobre la sintomatología menopáusica y la osteoporosis

El climaterio (o menopausia), caracterizado por importantes cambios hormonales, es el período de paso desde la etapa reproductiva de vida de la mujer al estado no reproductivo. En este período, los ovarios dejan de producir estrógenos y progesterona, y se produce un incremento de la producción de hormonas gonadotropinas como hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH). Estos cambios hormonales pueden causar una amplia variedad de síntomas vasomotores, vaginales y psicológicos, que incluyen sofocos, atrofia tisular, disfunción, trastornos del sueño y trastornos emocionales (Borrelli et al., 2003).

Actualmente, la terapia de reemplazo hormonal con medicamentos (TRH) se utiliza en algunos casos para combatir los síntomas de la menopausia. Además, muchas mujeres recurren a terapias complementarias y/o alternativas para el alivio de estos síntomas, entre las cuales se encuentran los preparados a base de plantas (Li y Yu, 2006).

En este contexto, el rizoma de *Cimicifuga racemosa* se ha utilizado tradicionalmente para el tratamiento de diversos trastornos ginecológicos, tales como el alivio de la sintomatología menopáusica. El primer estudio clínico realizado que cumplió con las Buenas Prácticas Clínicas, se desarrolló en 1995 en un entorno multicéntrico en Polonia, y se dedicó a la cuestión de la relación entre la dosis y la eficacia. Se asignaron al azar 152 pacientes que padecían síntomas de la menopausia al grupo placebo y a los grupos de tratamiento que recibían hasta 127 mg de *Cimicifuga racemosa*. Todas las dosis demostraron ser seguras y no influyeron en los parámetros estrogénicos como la hormona luteinizante (LH), la hormona estimulante del folículo (FSH), el estradiol sérico (E2), la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), la prolactina o la citología vaginal (Liske et al., 2002). Sin diferenciar según el estado menopáusico, el extracto con la dosis de 40 mg ya mostró una eficacia suficiente en términos de mejora significativa. Las mujeres perimenopáusicas se beneficiaron más del extracto de *Cimicifuga racemosa* a dosis de 127 mg que a dosis de 40 mg (Henneicke-von Zepelin, 2002).

El segundo estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo se realizó entre 2002 y 2005, en un entorno multicéntrico en Alemania. Participaron 304 pacientes que padecían molestias menopáusicas (Osmers et al., 2005). Además de demostrar de nuevo la eficacia de *Cimicifuga racemosa*, este estudio reveló que las mujeres, durante sus primeros años de molestias menopáusicas experimentaban una mejoría de sus síntomas en un nivel mayor que aquellas que habían estado sufriendo estos problemas durante varios años.

Los dos estudios anteriores utilizaron extractos isopropanólicos de *Cimicifuga racemosa*. Aproximadamente al mismo tiempo, se realizó el primer estudio controlado con placebo con un producto que contenía un extracto etanólico de *Cimicifuga racemosa* en la República Checa (Wuttke et al., 2003). En él, 62 pacientes fueron evaluables para determinar su eficacia después de haber sido asignados al azar para recibir un placebo, el extracto de *Cimicifuga racemosa* o terapia hormonal. En este caso, el efecto del extracto superó por poco el nivel de significación debido a que el tamaño de la muestra era demasiado pequeño. No obstante, un hallazgo interesante de este estudio fue

que, al igual que la terapia hormonal, *Cimicifuga racemosa* produjo efectos beneficiosos sobre los parámetros séricos del metabolismo óseo y un aumento de las células vaginales superficiales, pero, a diferencia de la misma, no tuvo ningún efecto sobre el grosor del endometrio.

Los estudios controlados posteriores publicados en 2005 y 2007 realizados con extractos isopropánicos de *Cimicifuga racemosa* no mostraron diferencias relevantes en la eficacia en comparación con los parches de estradiol y tibolona, pero sí pusieron de manifiesto una mayor seguridad de los extractos (Nappi et al., 2005) (Bai et al., 2007).

Un estudio que incluyó un elevado número de participantes (736) y que incluyó datos de más de 12 meses fue el publicado por Uebelhack et al. (2006). En él se compararon los efectos de un extracto de *Cimicifuga racemosa* con un producto combinado que contenía *Cimicifuga racemosa* y la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). El producto combinado fue más eficaz que el extracto de *Cimicifuga racemosa* en el criterio de valoración principal y mostró un beneficio adicional en el componente psicológico.

Entre 2008 y 2012 se realizaron algunas revisiones de lo publicado hasta esa fecha. Borrelli y Ernst (2008) revisaron 1 ensayo simple ciego (o no combinado), 2 ensayos realizados en mujeres con histerectomía bilateral y 3 ensayos realizados en mujeres con menopausia inducida por fármacos, y concluyeron que no había evidencia científica para concluir que *Cimicifuga racemosa* era efectiva para reducir los síntomas de la menopausia. En la revisión publicada por Palacio et al. (2009) se concluye que *Cimicifuga racemosa* sola puede no tener un efecto significativo sobre los síntomas climatéricos en la mayoría de los casos, pero sí que podría producirse un efecto en combinación con otros preparados multibotánicos o la Hierba de San Juan. En 2012, Leach y Moore publicaron una revisión sistemática en la que revisaron 16 ensayos clínicos aleatorizados, que incluían un total de 2027 mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas (Leach y Moore, 2012). En todos los ensayos se administró monopreparados orales de *Cimicifuga racemosa* en forma de tableta o cápsula, a una dosis diaria media de 40 mg, y una duración media de 23,4 semanas. 11 estudios compararon *Cimicifuga racemosa* con placebo y otros 8 compararon *Cimicifuga racemosa* con un control activo (terapia hormonal, otro medicamento a base de plantas u otro producto farmacéutico). En la mayoría de estos ensayos, la comparativa entre el placebo utilizado y *Cimicifuga racemosa* no mostró diferencias significativas, arrojando resultados no concluyentes con respecto a los síntomas vasomotores y vulvovaginales, los síntomas menopáusicos y los efectos adversos. Por lo tanto, en la mayoría de estos ensayos, no se pudo afirmar que los extractos de *Cimicifuga racemosa* fueran eficaces en la reducción de los síntomas menopáusicos.

Estas revisiones fueron criticadas por Beer y Neff (Beer y Neff, 2013) (Beer, 2015) debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos (mujeres peri y posmenopáusicas, de etnias diferentes, preparados de *Cimicifuga racemosa* que aportan cantidades variables o preparaciones que además de *Cimicifuga racemosa* presentaban otros componentes) y a la inconsistencia de algunos de ellos. En estas revisiones se habían incluido todo tipo de preparaciones de *Cimicifuga racemosa*, ya fueran aprobadas como medicamentos o como otro tipo de productos (complementos alimenticios o preparaciones individualizadas). Además, se había analizado la eficacia sobre distintos tipos de

alteraciones; si bien la mayoría de los ensayos evaluaron el efecto de *Cimicifuga racemosa* sobre los síntomas vasomotores, las medidas utilizadas para evaluar los cambios en la frecuencia e intensidad de estos fueron diversas y, a menudo, no del todo adecuadas. Ninguna de estas revisiones tuvo en cuenta una diferenciación por tipo de extracto, calidad farmacéutica o indicación. Beer y Neff (2013) revisaron los estudios publicados entre 2000 a 2012 y fueron los primeros en llegar a la conclusión de que solo los medicamentos a base de plantas, pero no los complementos alimenticios, demostraron evidencia de su eficacia. La mejor evidencia la proporcionó el extracto isopropanólico, el único extracto probado en varios miles de mujeres y el único extracto que proporcionó evidencia confirmatoria de nivel 1 (máximo nivel de evidencia en la clasificación de Sackett) y grado de recomendación A (elevada evidencia para ejercer una acción).

Recientemente, se ha realizado una revisión sistemática y posterior metaanálisis de 35 ensayos clínicos, realizados desde el establecimiento de la Guía de la Unión Europea sobre Buenas Prácticas Clínicas en 1997 hasta enero de 2020, que incluyen a 43 759 mujeres, de las cuales 13 096 fueron tratadas con un medicamento a base de plantas, consistente en un extracto isopropanólico de *Cimicifuga racemosa*. En esta revisión se constata la eficacia de este extracto, en comparación con el placebo, para el tratamiento de los síntomas neurovegetativos y psicológicos de la menopausia. Los tamaños del efecto fueron mayores cuando se administraron dosis más altas como monoterapia o en combinación con la Hierba de San Juan. Así, las mujeres en su fase climática temprana pueden beneficiarse de un aumento desde 40 mg hasta 120 mg de fármaco al día. Para los síntomas psicológicos, los efectos de la combinación de *Cimicifuga racemosa* y Hierba de San Juan fueron superiores a los de la monoterapia con *Cimicifuga racemosa*. La eficacia de *Cimicifuga racemosa* fue comparable a la del estradiol o la tibolona transdérmicos en dosis bajas. Sin embargo, debido a su mejor tolerabilidad, *Cimicifuga racemosa* tuvo un perfil de beneficio-riesgo significativamente mejor que la tibolona (Castelo-Branco et al., 2021).

Además de los efectos sobre los sofocos, en estudios preclínicos se ha puesto de manifiesto que los extractos de *Cimicifuga racemosa* pueden inhibir la diferenciación y actividad de los osteoclastos y, por tanto, puede impedir la resorción ósea, así como estimular la actividad de los osteoblastos. Por otra parte, el estrés oxidativo y los procesos inflamatorios desempeñan un papel importante no solo en los síntomas vasomotores de la menopausia, sino también en el desarrollo y la progresión de la osteoporosis (Gordon et al., 2016) (Biglia et al., 2017). Como los extractos isopropanólicos de *Cimicifuga racemosa* presentan efectos antioxidantes y protectores de mitocondrias (Da et al., 2015) y efectos antiinflamatorios (Yang et al., 2013), estos efectos pueden contribuir a la eficacia de la misma para los síntomas vasomotores y el riesgo de osteoporosis.

Como ya se ha mencionado anteriormente, la revisión de la literatura publicada en relación con la eficacia de *Cimicifuga racemosa* pone de manifiesto que solo existe evidencia científica para los medicamentos a base de plantas, pero no para los complementos alimenticios. No se puede confirmar, por tanto, la eficacia de los complementos alimenticios en la reducción de los síntomas menopáusicos, siendo necesaria la puesta en marcha de estudios que no presenten las deficiencias metodológicas mostradas por los estudios realizados hasta la fecha, las cuales han llevado a resultados inconcluyentes y, en algunos casos, contradictorios.

4.2 Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo de acción exacto del extracto de *Cimicifuga racemosa*. Algunos estudios sugieren que son varias las sustancias biológicamente activas responsables de su acción (Wobser y Takov, 2020). La mayor parte de la evidencia científica apunta a varios mecanismos de acción diferentes. Debido a que *Cimicifuga racemosa* se había utilizado para el tratamiento de los síntomas de la menopausia causados por una deficiencia de estrógenos, en un principio se creyó que los responsables de los efectos eran los fitoestrógenos (Seidlova-Wuttke et al., 2003). El análisis de los estudios llevados a cabo en cultivos celulares, con células derivadas de cáncer de mama MCF-7, desafortunadamente arrojó resultados contradictorios (Jarry y Harnischfeger, 1985) (Liu et al., 2001) (Bodinet y Freudenstein, 2002, 2004) (Lupu et al., 2003). Las discrepancias podían ser debidas a diferencias en los solventes utilizados para obtener los extractos de *Cimicifuga racemosa*, o en las líneas celulares empleadas en los cultivos.

En la actualidad se encuentra descartado que el efecto de *Cimicifuga racemosa* sobre la sintomatología climatérica esté relacionado con la activación de los receptores estrogénicos (Beer y Neff, 2013). De acuerdo con los datos procedentes de estudios *in vitro* y de modelos animales, parece que los efectos de los extractos de esta planta sobre la reacción vasomotora (bochornos o sofocos) puede justificarse por su actuación sobre distintos sistemas de neurotransmisión dopaminérgico, serotoninérgico y noradrenérgico (Burdette et al., 2003) (Nisslein et al., 2006) (Powell et al., 2008), implicados todos ellos en la aparición de los sofocos, así como sobre los receptores opiáceos μ (Rhyu et al., 2006) (Reame et al., 2008).

Algunos estudios se centraron en las acciones que pudieran tener los extractos de esta planta sobre la hormona luteinizante y la hormona estimulante folicular. Los resultados de estos ensayos fueron contradictorios. Así, mientras que unos mostraban una disminución de ambas hormonas, otros no observaban este efecto (Jarry y Harnischfeger, 1985) (Düker et al., 1991) (Freudenstein et al., 2002) (Rotem y Kaplan, 2007).

5. Seguridad

La bibliografía científica indica que, en líneas generales, los extractos de *Cimicifuga racemosa* son bien tolerados (Castelo-Branco et al., 2021). Se han descrito algunos casos de problemas gastrointestinales (dispepsia, náuseas y vómitos) (Mahadi, 2005). En ocasiones, particularmente con altas dosis de extracto, pueden observarse sudoración profusa, vértigo, dolor de cabeza, hipertensión o hipotensión, aumento del flujo menstrual, cambios en la frecuencia cardíaca (palpitaciones, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal o disminución de la frecuencia de pulso), inquietud y alteraciones visuales (visión borrosa) (Henneicke-von Zepelin, 2017).

Por otra parte, estudios experimentales en modelos animales demuestran que *Cimicifuga racemosa* no tiene efectos tóxicos, mutagénicos, carcinógenos ni teratógenos. Además, no existe evidencia de que, en mujeres con antecedentes de cáncer de mama, la ingesta de estos extractos conduzca a un mayor o menor riesgo de cáncer de mama, ni tampoco a un mayor riesgo de cáncer de endometrio (Henneicke-von Zepelin, 2017).

Los estudios publicados sobre la seguridad de los extractos de *Cimicifuga racemosa* en humanos

indican que una dosis diaria de 40 mg (0,57 mg/kg p.c./día para un adulto de 70 kg), ingerida durante 6 meses, no conduce a un mayor riesgo para la salud. En el caso del embarazo, la lactancia o el colectivo infantil, debido a la ausencia de información sobre el uso seguro de estos extractos, no se puede afirmar que esta dosis sea segura. De hecho, no se ha establecido la seguridad de su uso durante el embarazo ni la lactancia.

En estudios de toxicología es importante calcular el nivel sin efecto adverso observado (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL), un índice de toxicidad a partir del cual se derivan el resto de parámetros de toxicidad. Hace referencia a la máxima concentración de una sustancia, hallada experimentalmente o por observación, que no causa alteraciones adversas detectables en la morfología, capacidad funcional, crecimiento, desarrollo o duración de la vida de los organismos diana, distinguibles de los observados en organismos normales (control) de la misma especie y cepa, bajo condiciones definidas de exposición, y se expresa en mg/kg p.c./día. Para los compuestos no cancerígenos, la meta de la evaluación del riesgo es determinar cuál es el grado seguro de exposición para una población (caracterización del riesgo). Este umbral o grado de seguridad debe incluir a los individuos más sensibles de la población, con el fin de asegurar que toda la población esté adecuadamente protegida, aun cuando los niveles de exposición alcancen el umbral. Con frecuencia, este grado de seguridad que resulta de los estudios dosis-respuesta se ajusta con factores de seguridad para tomar en cuenta la incertidumbre en la evidencia toxicológica o epidemiológica (Lema et al., 2010). A este respecto, en un estudio de 6 meses de duración, realizado en ratas tratadas con un extracto isopropanólico de *Cimicifuga racemosa*, se definió un valor NOAEL de 21,06 mg de extracto nativo/kg p.c./día (HMPC, 2010) (EMA, 2018).

5.1 Hepatotoxicidad

En 2011, se realizó el primer metaanálisis para analizar la seguridad hepática de los extractos isopropanólicos de *Cimicifuga racemosa* (Naser et al., 2011). Se analizaron los resultados de 5 ensayos clínicos, controlados, aleatorizados, doble ciego, que incluyeron 1020 mujeres, con edades comprendidas entre 40 y 60 años (517 en el grupo tratado con un extracto de *Cimicifuga racemosa* y 503 en el grupo control). Las dosis utilizadas en los tratamientos se encontraban en el rango de 40 a 128 mg/día. El metaanálisis no reveló ninguna diferencia entre los grupos tratados con respecto a las enzimas séricas relevantes para la seguridad de la función hepática, ni siquiera a la dosis más alta ni tras la exposición de mayor duración y, por tanto, concluyó que no había evidencias de que este extracto tuviera efectos negativos sobre la función hepática. Esto concuerda con los resultados de seguridad de la revisión sistemática de Beer y Neff (2013) y su actualización (Beer, 2015), en la que no se encontró ningún caso de hepatotoxicidad entre los más de 12 000 pacientes analizados.

El metaanálisis de Castelo-Branco et al. (2021), puso de manifiesto que el tratamiento con *Cimicifuga racemosa*, en monoterapia o combinada con Hierba de San Juan, es bien tolerado, produciendo únicamente unos pocos efectos adversos menores, con una frecuencia comparable a la del placebo. Los datos clínicos no revelaron ninguna evidencia de hepatotoxicidad. Los niveles hormonales permanecieron sin cambios y los tejidos sensibles a los estrógenos (por ejemplo, mama y endometrio) no se vieron afectados por el tratamiento.

En 2006, la AEMPS recibió información del Comité de Plantas Medicinales (*Committee on Herbal Medicinal Products*, HMPC) de la EMA respecto de la posible asociación del uso del extracto de rizoma de *Cimicifuga racemosa* con lesiones hepáticas agudas (EMA, 2006). En la nota informativa, que publicó en su web (AEMPS, 2006), la AEMPS explicaba que, aunque se había notificado una diversidad de casos de lesiones hepáticas agudas de distinta gravedad en todo el mundo (34 casos recogidos de las autoridades nacionales competentes de los Estados miembros y 8 reportes de casos recogidos en la literatura), solo en 4 de ellos parecía haber una secuencia temporal razonable con la toma del producto y, aún en estos, la relación de causalidad no había podido ser establecida con garantías. En ese momento, el Sistema Español de Farmacovigilancia no tenía notificado ningún caso. En dicha nota informativa se establecieron recomendaciones tanto a pacientes como a profesionales sanitarios. Las recomendaciones a los pacientes consistían literalmente en:

- “Los usuarios de los productos que contienen el extracto de la raíz de *Cimicifuga racemosa*, deben suspender la toma del medicamento y consultar a su médico si observan alguno de los siguientes síntomas: cansancio anormal, dolor de estómago con náuseas, orina de color coñac, piel y blanco de los ojos amarillentos (ictericia).
- Aquellos pacientes que hayan sufrido anteriormente alguna enfermedad o alteración del hígado no deberían iniciar el uso de estos medicamentos; si estuvieran ya tomándolos deberían consultar a su médico sobre la conveniencia de continuar con el tratamiento.
- Los usuarios del producto que no hayan experimentado ninguna anomalía y hayan observado una mejoría clara en los síntomas relacionados con la menopausia, pueden continuar con el mismo”.

Y las recomendaciones a los profesionales sanitarios consistían en:

- “Se debe interrogar a los pacientes sospechosos de tener una lesión hepática aguda sin una clara etiología sobre el uso de plantas medicinales, bien en forma de productos farmacéuticos o bien adquiridos en herbolarios u otros establecimientos, y concretamente el uso de productos que contengan *Cimicifuga racemosa*.
- Si se sospecha en algún caso la asociación con los productos que contengan *Cimicifuga racemosa*, se debe notificar lo antes posible al centro de farmacovigilancia correspondiente de su Comunidad Autónoma”.

Por otro lado, según LiverTox (2020), los productos etiquetados como “cohosh negro” se han relacionado en la práctica clínica con más de 50 casos de lesión hepática clínicamente aparente, que han variado en su gravedad (desde elevaciones en las enzimas séricas sin ictericia, hasta hepatitis aguda autolimitada, hepatitis prolongada con colestasis, hepatitis autoinmune e insuficiencia hepática aguda que requirió trasplante de hígado o que tuvo un desenlace fatal). La fase de latencia hasta la aparición de la lesión hepática en estos casos variaba de 1 a 48 semanas, pero por lo general era de 2 a 12 semanas. La presentación clínica típica iba asociada a ictericia y a un patrón de lesión marcadamente hepatocelular, con histología de biopsia hepática que se asemejaba a la hepatitis viral aguda. Se han descrito también algunos casos de un síndrome clínico similar a la hepatitis auto-

inmune con altos niveles de autoanticuerpos y hepatitis crónica en la biopsia hepática. En algunos casos, estos complementos alimenticios parecían haber precipitado una hepatitis autoinmune que se mantenía por sí misma, y recaía cuando se retiraba la inmunosupresión, mientras que en otros casos la hepatitis con características autoinmunes se resolvía espontáneamente después de la interrupción del consumo del complemento o después de un ciclo corto de prednisona. En varios casos, se recuperó el producto implicado y se encontró que contenía especies de *Actaea* china en lugar de *Cimicifuga racemosa*.

A continuación se incluye una descripción de algunos de estos casos:

Caso 1. Una mujer de 52 años desarrolló fatiga y letargo, seguidos de ictericia, aproximadamente 3 meses después de comenzar a ingerir una preparación herbal líquida que contenía *Cimicifuga racemosa*. Había dejado de consumirlo cuando enfermó, pero posteriormente desarrolló ictericia. La preparación fue hecha y proporcionada por un farmacéutico, y contenía extractos fluidos de varios botánicos, incluyendo hiedra terrestre (*Nepeta hederacea*), foca dorada (*Hydrastis canadensis*), ginkgo (*Ginkgo biloba*), semilla de avena (*Avena sativa*) y cohosh negro (*Cimicifuga racemosa*). No tenía antecedentes de enfermedad hepática, abuso de alcohol o factores de riesgo de hepatitis viral, y no estaba tomando otros medicamentos. En el examen médico, no presentaba signos de encefalopatía hepática. En la analítica, se obtuvieron los siguientes valores: bilirrubina sérica 21,5 mg/dl, alanina aminotransferasa (ALT) 1380 UI/l, fosfatasa alcalina 230 UI/l e INR (tiempo de protrombina) 3,0. Se excluyeron otras causas de insuficiencia hepática aguda. Durante la semana inicial, desarrolló evidencia de insuficiencia hepática con encefalopatía hepática progresiva y empeoramiento de la coagulación, lo que llevó a un trasplante de hígado aproximadamente 4 semanas después de la admisión. El hígado explantado mostró una necrosis masiva. La situación es, por tanto, la de una paciente que desarrolla una insuficiencia hepática aguda de causa desconocida aproximadamente al comenzar a ingerir una preparación a base de hierbas, que se decía que contenía *Cimicifuga racemosa*. Los otros componentes no se han visto implicados en casos de insuficiencia hepática aguda, pero pueden haber contribuido debido a las interacciones hierba-hierba. No se puede excluir por completo la posibilidad de que la lesión hepática no esté relacionada con *Cimicifuga racemosa* y que realmente se deba a una hierba adulterante o mal etiquetada, o bien se deba a una causa viral coincidente, idiopática o inusual de insuficiencia hepática aguda. Sin embargo, la presentación clínica con un patrón de lesión fuertemente hepatocelular y una progresión gradual a insuficiencia hepática durante varias semanas, incluso después de suspender el preparado, se ha descrito en otros casos de lesión hepática aguda grave atribuida a *Cimicifuga racemosa*.

Caso 2. Una mujer de 54 años desarrolló fatiga y pérdida de peso 6 meses después de comenzar a tomar *Cimicifuga racemosa* (1000 mg/día) para los síntomas de la menopausia. Tenía antecedentes de hipotiroidismo y estaba tomando levotiroxina (100 µg/día). La fatiga persistió y notó el inicio de olvidos y la pérdida de 4,5 kg, antes de buscar ayuda médica. No tenía antecedentes de enfermedad hepática, bebía alcohol con regularidad, pero no en exceso, y no tenía factores de riesgo de hepatitis

viral. En el examen médico, mostraba dolor a la palpación sobre el hígado, pero no era evidente que tuviera ictericia. Los niveles séricos de transaminasas estaban marcadamente elevados (ALT 1003 UI/l, aspartato aminotransferasa -AST- 1014 UI/l), con modestos aumentos en la fosfatasa alcalina (266 UI/l) y la bilirrubina total (2,4 mg/dl). Las pruebas de hepatitis A, B y C fueron negativas, al igual que las pruebas de herpes simple, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr. Los autoanticuerpos también fueron negativos. La ecografía y la tomografía computarizada de abdomen no mostraron evidencia de obstrucción biliar ni anomalías del hígado. El tiempo de protrombina estaba elevado (INR 1,4). Una biopsia hepática mostró necrosis hepatocelular severa y con inflamación panlobulillar y hepatitis de interfase, pero sin fibrosis, compatible con una hepatitis aguda severa. Se inició la administración de prednisona, pero su estado empeoró. Después de 2 semanas, los niveles séricos de transaminasas todavía eran altos y la bilirrubina total se elevó a 20,6 mg/dl. Desarrolló encefalopatía hepática y empeoramiento de la coagulación (INR 2,6). La ecografía repetida mostró una reducción del tamaño del hígado. Se sometió a un trasplante de hígado de donante fallecido 39 días después de la admisión, pero falleció durante la operación como resultado de una hemorragia excesiva. La autopsia mostró un hígado encogido con necrosis extensa, mínima inflamación y nódulos regenerativos. En este caso, la presentación clínica y el curso fueron similares a otros casos de lesión hepática atribuidos a *Cimicifuga racemosa*. La latencia más prolongada hasta el inicio fue atípica, pero esto también se produce en la latencia hasta el inicio de la hepatotoxicidad grave con otros agentes que causan daño hepático agudo idiosincrásico, como isoniazida y troglitazona.

Caso 3. Una mujer de 58 años desarrolló fatiga y debilidad mientras tomaba *Cimicifuga racemosa* (80 mg de extracto de raíz al día), además de medicamentos para la hipertensión (irbesartán 150 mg/día), hipotiroidismo (levotiroxina 100 µg/día), hipercolesterolemia (simvastatina 20 mg/día) y diabetes (insulina). No tenía antecedentes de enfermedad hepática, abuso de alcohol, ni factores de riesgo de hepatitis viral. El examen físico fue anodino. Sin embargo, las pruebas de laboratorio mostraron elevaciones en la ALT sérica (318 UI/l), AST (214 UI/l) y γ -glutamil transferasa (GGT) (95 UI/l) con bilirrubina, albúmina, proteína total, INR, recuentos de plaquetas y leucocitos normales. Las pruebas para hepatitis A, B y C, así como para infección por virus de Epstein Barr y citomegalovirus fueron negativas. El anticuerpo de músculo liso fue débilmente positivo (título 1:40). Una biopsia de hígado mostró hepatitis de interfase e inflamación lobulillar con fibrosis portal sugestiva de hepatitis crónica. Se interrumpió la administración de simvastatina, pero no mejoró. En consecuencia, 3 meses después se suspendió la administración de *Cimicifuga racemosa*. En 2 semanas, los niveles de transaminasas séricas disminuyeron y 2 meses después sus síntomas se resolvieron y las pruebas hepáticas fueron normales. En este caso, el momento de la mejoría en relación con la interrupción de *Cimicifuga racemosa* apoyó mucho su vínculo con la lesión hepática crónica. Los medicamentos (por ejemplo, metildopa, nitrofurantoína, isoniazida) que causan hepatitis aguda idiosincrásica, que surge dentro de los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento, pueden también causar hepatitis crónica si se continúan a largo plazo, a veces con características autoinmunes. No obstante, en estos casos, el tiempo de aparición de la lesión puede ser muchos meses o años después de comenzar el medicamento, especialmente si se administra de forma intermitente.

Caso 4. Una mujer de 50 años ingresó para evaluar el empeoramiento de la ictericia, malestar, picazón y enzimas hepáticas significativamente elevadas. El historial médico informó de asma crónica, enfermedad pulmonar obstructiva, diabetes mellitus tipo 2 y anemia ferropénica, sin antecedentes de enfermedad hepática. El tratamiento farmacológico consistía en carvedilol (con propiedades anti-oxidantes, antihipertensivas, vasodilatadoras y antianginosas) 12,5 mg dos veces al día, famotidina (antihistamínico anti-H₂ para combatir la acidez gástrica) 20 mg/día, albuterol (broncodilatador) e inhaladores de formoterol y budesonida (antiasmático). La paciente informó del consumo de *Cimicifuga racemosa* 2 meses antes de la aparición de los síntomas. Ella indicó que no fumaba, no consumía alcohol, no abusaba de sustancias, no había recibido transfusiones, ni tenía antecedentes familiares de enfermedad hepática. Cuando empezaron los síntomas, ella se sentía bien, pero empezó a sentir cansancio, náuseas y la piel amarillenta.

La analítica mostró aumento de la bilirrubina total, de la fosfatasa alcalina y de las transaminasas AST y ALT. Al ingreso, presentaba un valor de INR normal (1,06). Tras tratamiento con ácido ursodesoxicólico, al dar positivo en anticuerpos antimitochondriales, no experimentó mejoría alguna y se le hizo una colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM), que reveló un estrechamiento del conducto biliar. Al mismo tiempo, se produjo un empeoramiento de la ictericia y del picor. En el examen abdominal no se observó distensión o hepatoesplenomegalia. Los niveles de alcohol o paracetamol fueron indetectables y la serología viral incluyendo virus de la hepatitis A y B, antígeno Australia, virus de la hepatitis C, virus VIH, herpes simplex 1 y 2, virus Epstein-Barr y citomegalovirus fue negativa. Exploraron otras causas de tipo autoinmune que tampoco aclararon la razón del empeoramiento de los síntomas. Descartadas todas las posibles causas, y tras un diagnóstico diferencial, cabía sospechar de una colangitis confirmada por la mejor técnica (CPRM). Se le indicó a la paciente que no siguiera consumiendo *Cimicifuga racemosa*. Tras la retirada de este extracto y tratamiento simultáneo con budenosida, un corticoide para el tratamiento del asma, los síntomas empezaron a mejorar y las enzimas hepáticas se normalizaron en los 6 meses siguientes.

Según LiverTox (2020), los productos vendidos como “cohosh negro” son causas bien establecidas de daño hepático clínicamente aparente, pero el ingrediente o componente específico que provoca el daño no está claro. *Cimicifuga racemosa* no parece ser hepatotóxica de forma inherente, y las características clínicas de los casos reportados sugieren que el daño hepático consiste en una reacción idiosincrásica que puede estar mediada inmunológicamente. Como ocurre con muchos otros complementos alimenticios a base de plantas, los adulterantes desconocidos o los ingredientes no declarados en el etiquetado podrían ser la causa del daño hepático (LiverTox, 2020).

Fruto de toda la información disponible, se puede afirmar que la relación entre el consumo de *Cimicifuga racemosa* y la lesión hepática siempre es controvertida. Ha habido múltiples informes indicando la presencia de lesión hepática, pero también hay múltiples discrepancias. Los datos acerca de la dosificación, pureza del producto, origen y preparación de los compuestos, así como la relación temporal del uso y aparición de los síntomas, son escasos. En los casos reportados, la mayor parte de *Cimicifuga racemosa* se encuentra en los productos que se adquieren sin receta y que tienen varios ingredientes e incluso compuestos desconocidos. Son muchas las variables

que causan confusión, como por ejemplo las lesiones preexistentes en el hígado o el consumo de preparados que contienen múltiples ingredientes incluyendo plantas (Brar y Marathi, 2021). Hasta la fecha, solo hay un caso en el que hay seguridad de que el consumo de *Cimicifuga racemosa* indujo un efecto hepatotóxico, pero se trató de un problema de interacción con otros fármacos en un paciente con múltiples patologías (Teschke et al., 2009).

Si bien los datos más recientes son indicativos de que no existe una relación probada causa-efecto entre el consumo de preparados de *Cimicifuga racemosa* y la aparición de afecciones hepáticas, y en línea con las recomendaciones de la AEMPS (2006) para los medicamentos que contienen esta especie botánica, no se recomienda la administración de complementos alimenticios a pacientes con la función hepática alterada, y se debe consultar inmediatamente al médico si se manifestaran síntomas sugestivos de afección hepática (cansancio, pérdida de apetito, ictericia, epigastralgia con vómitos y diarrea o coluria) (EMA, 2006).

Conclusiones del Comité Científico

De acuerdo con lo publicado hasta la fecha en la literatura científica, se puede concluir que solo existe evidencia científica sobre la eficacia para combatir los síntomas de la menopausia en el caso de los medicamentos alopáticos a base de plantas, pero no en el caso de los complementos alimenticios.

Los extractos estandarizados de *Cimicifuga racemosa* descritos en la monografía de la EMA han resultado ser seguros en tejidos sensibles a los estrógenos como la mama, el útero o los tumores, y no han mostrado ser hepatotóxicos en los estudios clínicos realizados. No obstante, ante la falta de estudios que analicen la seguridad del consumo de complementos alimenticios que contienen *Cimicifuga racemosa* como ingrediente con un diseño metodológico adecuado, no se puede descartar que estos complementos, a las dosis y tipos de extracto que se encuentran actualmente disponibles en el mercado, estén relacionados con hepatotoxicidad, y por ello, no se recomienda la utilización de este tipo de complementos en personas con la función hepática alterada. Se debe consultar inmediatamente al médico si se manifiestan síntomas sugestivos de afección hepática.

A la vista de lo anterior, sería recomendable que los profesionales de la salud, investigadores y ciudadanos notificasen los efectos adversos serios que crean que pueden tener una relación causal con este tipo de complementos alimenticios a las instituciones correspondientes. Además, las autoridades reguladoras deberían desarrollar sistemas de vigilancia post-comercialización con el fin de identificar, cuantificar, evaluar y prevenir los potenciales riesgos derivados del uso de los complementos alimenticios una vez que han sido comercializados.

Por otro lado, resulta evidente que es necesario llevar a cabo una estandarización de los complementos alimenticios de *Cimicifuga racemosa* en cuanto a su composición y a la declaración de la misma en el etiquetado, para garantizar que dicha composición sea consistente y homogénea entre lotes. Específicamente, la denominación de los mismos debería incluir: el nombre de la sustancia vegetal utilizada, el estado físico de la preparación, la cantidad de la preparación, la relación con el material de partida y el extracto sin excipientes (*Drug Extract Ratio* -DER- genuino) y el nombre y composición de los disolventes de extracción. De esta forma, se podría garantizar la identificación inequívoca y permitir la comparación entre estos complementos alimenticios.

Finalmente, con el objetivo de poder disponer de la evidencia científica de la que todavía carecemos, tanto en lo que respecta a la eficacia como en lo que respecta a los posible efectos tóxicos de los complementos alimenticios que contienen *Cimicifuga racemosa*, es necesario promover la realización de ensayos clínicos con un diseño metodológico adecuado, que permita establecer unas conclusiones basadas en la evidencia científica.

Referencias

- AEMPS (2006). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Nota Informativa. Extracto de la raíz de "*Cimicifuga racemosa*" y lesiones hepáticas. N° 2006/06. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/en/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/docs/NI_2006-06_cimicifuga.pdf [acceso: 17-11-21].
- Applequist, W.L. (2003). Inappropriate advertising of dietary supplements. *New England Journal of Medicine*, 348, pp: 2255-2256.
- Bai, W., Henneicke-von Zepelin, H.H., Wang, S., Zheng, S., Liu, J., Zhang, Z., Geng, L., Hu, L., Jiao, C. y Liske, E. (2007). 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*, 58, pp: 31-41.
- Beer, A.M. (2015). *Cimicifuga racemosa* bei klimakterischen Beschwerden. *Zeitschrift für Phytotherapie*, 36 (01), pp: 10-17.
- Beer, A. y Neff, A. (2013). Differentiated evaluation of extract-specific evidence on *Cimicifuga racemosa*'s efficacy and safety for climacteric complaints. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, pp: 860602.
- Biglia, N., Cagnacci, A., Gambacciani, M., Lello, S., Maffei, S. y Nappi, R.E. (2017). Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease and other chronic diseases? *Cimateric*, 20, pp: 306-312.
- Bodinet, C. y Freudenstein, J. (2002). Influence of *Cimicifuga racemosa* on the proliferation of estrogen receptor-positive human breast cancer cells. *Breast Cancer Research and Treatment*, 76, pp: 1-10.
- Bodinet, C. y Freudenstein, J. (2004). Influence of marketed herbal menopause preparations on MCF-7 cell proliferation. *Menopause*, 11, pp: 281-289.
- Borrelli, F. y Ernst, E. (2008). Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) for menopausal symptoms: a systematic review of its efficacy. *Pharmacological Research*, 58 (1), pp: 8-14.
- Borrelli, F., Izzo, A.A. y Ernst, E. (2003). Pharmacological effects of *Cimicifuga racemosa*. *Life Sciences*, 73, pp: 1215-1229.
- Brar, H.S. y Marathi, R. (2021). Case of cholestatic drug-induced liver injury (DILI) associated with black cohosh. *British Medical Journal Case Report*, 14, pp: e240408.
- Burdette, J.E., Liu, J., Chen, S.N., Fabricant, D.S., Piersen, C.E., Barker, E.L., Pezzuto, J.M., Mesecar, A., Van Breenmen, R.B., Farnsworth, N.R. y Bolton, J.L. (2003). Black cohosh acts as a mixed competitive ligand and partial agonist of the serotonin receptor. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51, pp: 5661-5670.
- BVL (2014). Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. BVL-Report 8.8. List of Substances of the Competent Federal Government and Federal State Authorities, Category "Plants and plant parts". Disponible en: https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Berichte/08_Stoffliste_Bund_Bundeslaender/stofflisten_pflanzen_pflanzenteile_EN_09_2014.pdf?__blob=publicationFile&v=10 [acceso 17-11-21].
- Castelo-Branco, C., Gambacciani, M., Cano, A., Minkin, M.J., Rachoń, D., Ruan, X., Beer, A.M., Schnitker, J., Henneicke-von Zepelin, H.H. y Pickartz, S. (2021). Review and meta-analysis: isopropanolic black cohosh extract iCR for menopausal symptoms - an update on the evidence. *Climacteric*, 24 (2), pp: 109-119.
- Compton, J.A., Culham, A. y Jury, S.L. (1998). Reclassification of *Actaea* to include *Cimicifuga* and *Souliea* (*Ranunculaceae*): phylogeny inferred from morphology, nrDNA ITS, and cpDNA trnL-F sequence variation. *Taxon*, 47, pp: 593-634.

- Da, Y., Niu, K., Wang, K., Cui, G., Wang, W., Jin, B., Sun, Y., Jing, J., Qin, L. y Bai, W. (2015). A comparison of the effects of estrogen and *Cimicifuga racemosa* on the lacrimal gland and submandibular gland in ovariectomized rats. *PLoS One*, 10, pp: e0121470.
- Düker, E.M., Kopanski, L., Jarry, H. y Wuttke, W. (1991). Effects of extracts from *Cimicifuga racemosa* on gonadotropin release in menopausal women and ovariectomized rats. *Planta Medica*, 57, pp: 420-424.
- EMA (2006). European Medicines Agency. EMEA Public Statement on herbal medicinal products containing *Cimicifugae racemosae rhizoma* (black cohosh, root) - serious hepatic reactions-. EMEA/269259/2006. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/emea-public-statement-herbal-medicinal-products-containing-cimicifugae-racemosae-rhizoma-serious_en.pdf [acceso: 17-11-21].
- EMA (2018). European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma. EMA/HMPC/48745/2017. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1_en.pdf [acceso: 17-11-21].
- ESCOP (2003). European Scientific Cooperative On Phytotherapy. Cimicifugae rhizome. En libro: *ESCOP Monographs: The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products*. 2ª ed. Thieme, pp: 79-91.
- Freudenstein, J., Dasenbrock, C. y Nisslein, T. (2002). Lack of promotion of estrogen-dependent mammary gland tumors in vivo by an isopropanolic *Cimicifuga racemosa* extract. *Cancer Research*, 62, pp: 3448-3452.
- Gordon, J.L., Rubinow, D.R., Thurston, R.C., Paulson, J., Schmidt, P.J. y Girdler, S.S. (2016). Cardiovascular, hemodynamic, neuroendocrine, and inflammatory markers in women with and without vasomotor symptoms. *Meno-pause*, 23, pp: 1189-1198.
- Guo, Y., Yin, T., Wang, X., Zhang, F., Pan, G., Lv, H., Wang, X., Owoicho J.O., Zhu, Y. y Wu, H. (2017). Traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology of the genus *Cimicifuga*: A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 209, pp: 264-282.
- Henneicke-von Zepelin, H.H. (2017). 60 years of *Cimicifuga racemosa* medicinal products. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 167, pp: 147-159.
- Henneicke-von Zepelin, H., Lin, S.Y. y Friede, M. (2002). Does the optimal dosage of *Cimicifuga* extract for climacteric complaints depend on the patient's menopausal status? *Climacteric*, 5, pp: 91.
- HMPC (2010). Committee on Herbal Medicinal Products. Assessment report on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma. EMA/HMPC/3968/2008. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/superseded-assessment-report-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-first-version_en.pdf [acceso: 17-11-21].
- HMPC (2018). Committee on Herbal Medicinal Products. Assessment report on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma. EMA/HMPC/48744/2017. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1_en.pdf [acceso: 17-11-21].
- Jarry, H. y Harnischfeger, G. (1985). Studies on the endocrine effects of the contents of *Cimicifuga racemosa* 2. In vitro binding of compounds to estrogen receptors. *Planta Medica*, 51, pp: 316-319.
- Jiang, B., Kronenberg, F., Nuntanakorn, P., Qiu, M.H. y Kennelly, E.J. (2006). 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. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54, pp: 3242-3253.
- Jiang, B., Ma, C., Motley, T., Kronenberg, F. y Kennelly, E.J. (2011). Phytochemical fingerprinting to thwart black cohosh adulteration: a 15 *Actaea* species analysis. *Phytochemical Analysis*, 22, pp: 339-351.
- Leach, M.J. y Moore, V. (2012). Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012, pp: CD007244.
- Lema, I., Zuk, M. y Rojas-Bracho, L. (2010). En libro: *Introducción al análisis de riesgos ambientales*. 2ª edición. México D.F. Instituto Nacional de Ecología.
- Li, J.X. y Yu, Z.Y. (2006). Cimicifugae Rhizoma: From origins, bioactive constituents to clinical. *Current Medicinal Chemistry*, 13, pp: 2927-2951.

- Liske, E., Hanggi, W., Henneicke-von Zepelin, H.H., Boblitz, N., Wustenberg, P. y Rahlfs, V.W. (2002). Physiological investigation of a unique extract of black cohosh (*Cimicifugae racemosae* rhizoma): a 6-month clinical study demonstrates no systemic estrogenic effect. *Journal of Women's Health and Gender-Based Medicine*, 11, pp: 163-174.
- Liu, Z.P., Yu, B., Huo, J.S., Lu, C.Q. y Chen J.S. (2001). Estrogenic Effects of *Cimicifuga racemosa* (Black Cohosh) in mice and on estrogen receptors in MCF-7 Cells. *Journal of Medicinal Food*, 4, pp: 171-178.
- LiverTox (2020). LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Black Cohosh. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547990/> [acceso: 17-11-21].
- Lupu, R., Mehmi, I., Atlas, E., Tsai, M.S., Pisha, E., Oketch-Rabah, H.A., Nuntanakorn, P., Kennelly, E.J. y Kronenberg, F. (2003). Black cohosh, a menopausal remedy, does not have estrogenic activity and does not promote breast cancer cell growth. *International Journal of Oncology*, 23, pp: 1407-1412.
- Ma, C., Kavalier, A.R., Jiang, B. y Kennelly, E.J. (2011). Metabolic profiling of *Actaea* species extracts using high performance liquid chromatography coupled with electro-spray ionization time-of-flight mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1218, pp: 1461-1476.
- Mahadi, G.B. (2005). Black cohosh (*Actaea/Cimicifuga racemosa*): review of the clinical data for safety and efficacy in menopausal symptoms. *Treatments in Endocrinology*, 4, pp: 177-184.
- McKenna, D.J., Jones, J., Humphrey, S. y Hughes, K. (2001). Black cohosh: efficacy, safety, and use in clinical and preclinical applications. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 7, pp: 93-100.
- Mollá, M.D., García-Sánchez, Y., Romeu, A. y Pérez-López, F.R. (2009). *Cimicifuga racemosa* treatment and health related quality of life in post-menopausal Spanish women. *Gynecological Endocrinology*, 25, pp: 21-26.
- NAMS (2004). North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*, 11, pp: 11-33.
- Nappi, R.E., Malavasi, B., Brundu, B. y Facchinetti, F. (2005). Efficacy of *Cimicifuga racemosa* on climacteric complaints: a randomized study versus low-dose transdermal estradiol. *Gynecological Endocrinology*, 20, pp: 30-35.
- Naser, B., Dchnitker, J., Minkin, M.J., García de Arriba, S., Nolte, K.U. y Osmers, R. (2011). Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by meta-analysis of randomized controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract. *Menopause*, 18, pp: 366-375.
- Nisslein, T., Koetter, U. y Freudenstein, J. (2006). *In vitro* binding of an isopropanolic extract of black cohosh to selected central nervous receptors. *Maturitas*, 54, pp: S65.
- OMS (2002). Organización Mundial de la Salud. WHO monographs on selected medicinal plants. Volume 2. Ginebra. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42052/9241545372.pdf;jsessionid=22213FE4E00014C785015CF2C5CF9BD0?sequence=2> [acceso: 17-11-21].
- Osmers, R., Friede, M., Liske, E., Schnitker, J., Freudenstein, J. y Henneicke-von Zepelin, H.H. (2005). Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstetrics and Gynecology*, 105, pp: 1074-1083.
- Palacio, C., Masri, G. y Mooradian, A.D. (2009). Black cohosh for the management of menopausal symptoms: a systematic review of clinical trials. *Drugs and Aging*, 26, pp: 23-36.
- Powell, S.L., Godecke, T., Nikolic, D., Chen, S.N., Ahn, S., Dietz, B., Farnsworth, N.R., van Breemen, R.B., Lankin, D.C., Pauli, G.F. y Bolton, J.L. (2008). *In vitro* serotonergic activity of black cohosh and identification of N(omega)-methylserotonin as a potential active constituent. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56, pp: 11718-11726.
- Predny, M.L., De Angelis, P. y Chamberlain, J.L. (2006). Black cohosh (*Actae racemosa*): an annotated bibliography. General Technical Report SRS-97. Department of Agriculture Forest Service, Southern Research Station, pp: 99. Disponible en: <https://www.fs.usda.gov/treearch/pubs/26166> [acceso: 17-11-21].
- Qiu, F., McAlpine, J.B., Krause, E.C., Chen, S.N. y Pauli, G.E. (2014). Pharmacognosy of black cohosh: the phytochemical and biological profile of a major botanical dietary supplement. *Progress in Chemistry of Organic Natural Products*, 99, pp: 1-68.

- Reame, N.E., Lukacs, J.L., Padmanabhan, V., Eyvazzadeh, A.D., Smith, Y.R. y Zubieta, J.K. (2008). Black cohosh has central opioid activity in postmenopausal women: Evidence from naloxone blockade and positron emission tomography neuroimaging. *Menopause*, 15, pp: 832-840.
- Rhyu, M.R., Lu, J., Webster, D.E., Fabricant, D.S., Farnsworth, N.R. y Wang, Z.J. (2006). Black cohosh (*Actaea racemosa*, *Cimicifuga racemosa*) behaves as a mixed competitive ligand and partial agonist at the human mu opiate receptor. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54, pp: 9852-9857.
- Richo, C. (2002). *Growing at-risk medicinal herbs, Cultivation, Conservation and Ecology*. Horizon Herbs, pp: 10-27.
- Rotem, C. y Kaplan, B. (2007). Phyto-Female Complex for the relief of hot flushes, night sweats and quality of sleep: randomized, controlled, double-blind pilot study. *Gynecological Endocrinology*, 23, pp: 117-122.
- Seidlova-Wuttke, D., Hesse, O., Jarry, H., Christoffel, V., Spengler, B., Becker, T. y Wuttke, W. (2003). Evidence for selective estrogen receptor modulator activity in a black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) extract: comparison with estradiol-17beta. *European Journal of Endocrinology*, 149, pp: 351-362.
- Teschke, R., Bahre, R. y Genthner, A. (2009). Suspected black cohosh hepatotoxicity, challenges and pitfalls of causality assessment. *Maturitas*, 63, pp: 302-314.
- UE (2001). Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. DO L 311 de 28 de noviembre de 2001, pp: 67-128.
- UE (2004). Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, que modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano. DO L 136 de 30 de abril de 2004, pp: 34-57.
- Uebelhack, R., Blohmer, J.U., Graubaum, H.J., Busch, R., Gruenwald, J. y Wernecke, K.D. (2006). Black cohosh and St. John's wort for climacteric complaints: A randomized trial. *Obstetrics and Gynecology*, 107, pp: 247-255.
- Wobser, R.W. y Takov, V. (2020). Black Cohosh. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island. StatPearls Publishing. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470187/> [acceso: 17-11-21].
- Wuttke, W., Seidlova-Wuttke, D. y Gorkow, C. (2003). The *Cimicifuga* preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas*, 44 (Suppl 1), pp: S67-S77.
- Yang, C.L., Or, T.C., Ho, M.H. y Lau, A.S. (2013). Scientific basis of botanical medicine as alternative remedies for rheumatoid arthritis. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 44, pp: 284-300.