

Camil Castelo-Branco<sup>a</sup>  
Concepción Navarro<sup>b</sup>  
Estanislao Beltrán<sup>b</sup>  
Fernando Losa<sup>c</sup>  
Marta Camacho<sup>d,e</sup>

<sup>a</sup>Institut Clinic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia.

<sup>b</sup>Universidad de Granada.

<sup>c</sup>Clínica Sagrada Familia, Barcelona.

<sup>d</sup>Hospital Clinic. Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona.

<sup>e</sup>Institut d' Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS).

## CIMICIFUGA RACEMOSA. Posicionamiento de la AEEM sobre su uso clínico en la menopausia

### RESUMEN

**Objetivo.** El interés en los países occidentales acerca de la utilización de ciertas plantas para el tratamiento de los síntomas relacionados con la menopausia, ha motivado que la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM) proceda a la actualización del posicionamiento que en el año 2009 dicha sociedad científica realizó sobre el papel de la *Cimicifuga racemosa* en el tratamiento de los síntomas de la menopausia sobre la base de las mejores evidencias disponibles.

**Material y métodos.** Se reunió un panel de expertos, pertenecientes tanto al ámbito clínico como investigador. Los estudios seleccionados se obtuvieron mediante una búsqueda electrónica que incluyó buscadores de Internet, MEDLINE (1997-diciembre 2021) y el Registro de Ensayos Clínicos Controlados Cochrane.

**Resultados.** La mayoría de los estudios publicados en los últimos años están realizados con el **extracto isopropanólico de *Cimicifuga racemosa* (iCR)**. La dosis más estudiada ha sido 40 mg/día y ha demostrado obtener una reducción moderada de las sofocaciones, sobre todo en las mujeres

con sofocos más intensos, y una mejoría del estado de ánimo. Utilizada a las dosis recomendadas, no presenta reacciones adversas relevantes.

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

### INTRODUCCIÓN

La *Cimicifuga racemosa* (*Actaea racemosa*) es una planta medicinal perteneciente a la familia de las ranunculáceas. Las primeras referencias literarias corresponden al siglo XVII y hoy día se trata de una de las plantas medicinales más populares para el tratamiento de la sintomatología vasomotora (SVM) en mujeres menopáusicas<sup>1</sup>. Fue comercializada por primera vez como producto medicinal herbario (PMH) en el año 1956, en Alemania, y desde entonces ha sido estudiada en detalle<sup>2</sup>. Los PMH son considerados fitofármacos, medicinas autorizadas que siguen una estricta regulación en cuanto a su eficacia, seguridad y calidad farmacéutica. En 2011 y posteriormente en 2018, la Agencia Europea del Medicamento reconoció la comercialización de *Cimicifuga racemosa* (CR) como un producto medicinal herbario de uso bien establecido (UBE), dada su eficacia en el tratamiento de los síntomas de la menopausia (SVM); por tanto, en España, su producción está controlada de forma rigurosa y se reconoce su empleo como un ejercicio de la medicina basada en la evidencia. Cabe destacar que existen otros países en los que la CR es considerada un suplemento alimenticio (productos no controlados de forma rigurosa como los PMH), por lo que podría estar adulterada con otras especies vegetales, fundamentalmente del género *Cimicifuga* pero también de otros productos herbales algunos de los cuales pueden presentar actividad en el receptor estrogénico, de ahí la importancia de la estandarización.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Con el fin de actualizar el posicionamiento realizado por la AEEM en 2009<sup>3</sup>, en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de la terapia con CR en la peri y posmenopausia para el tratamiento de los síntomas climatéricos, dicha sociedad científica ha reunido a un panel multidisciplinar de expertos compuesto por clínicos e investigadores en esta área. El objetivo era elaborar y desarrollar un posicionamiento que facilitara la aplicación clínica práctica de las evidencias actuales sobre el tema. Se diseñó la siguiente estrategia de búsqueda: (*Cimicifuga racemosa*, or black cohosh, or herbal medicine) and (menopause or climateric) and (weight gain) and (mechanisms of action) and (hot flushes or flashes) and (cardiovascular disease or lipids or antioxidant) and (bone mass or osteoporosis or osteopenia) and (sleep) and (breast or breast cancer) and (endometrium) and (vagina or vaginal atrophy) and (cognitive function) and (mood) and (depression) and (skin) and (liver effects) and (extraliver effects) and (randomized clinical trials) y se consultó la base de datos MEDLINE con el fin de identificar las publicaciones de mayor interés aparecidas hasta Diciembre de 2021. Para seleccionar los trabajos más relevantes y/o de mayor calidad metodológica, cinco revisores (CC-B, FL, CN, EB, y MC) evaluaron la elegibilidad de los estudios de manera independiente. Cuando hubo desacuerdo, la decisión de inclusión/exclusión fue tomada por consenso. Respecto a la valoración de la calidad de los estudios clínicos, se consideró específicamente el método de aleatorización, el enmascaramiento, si se describían las pérdidas y si fue analizado por protocolo o por intención de tratar. La información obtenida se clasificó en niveles de calidad según la metodología SIGN6 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) y la escala de Jadad, así como los niveles de evidencia de la Cochrane. En función de todo ello, se identificaron 55 artículos que cumplían los criterios de calidad adecuada para su inclusión.

Una vez consideradas todas las evidencias, los panelistas dieron su visión y opinión de todos los ítems del consenso, identificaron las nuevas áreas de interés o de relevancia clínica y se elaboró la presente revisión y el posicionamiento (conclusión).

## RESULTADOS

CR es un fitofármaco y al contrario de lo que ocurre en el caso de los fármacos de síntesis, el principio activo no es una molécula procedente de síntesis química, sino el extracto de una planta, el cual puede variar dependiendo de multitud de factores (cultivo, proceso de extracción...), lo que puede llevar a diferencias en cuanto a su actuación y eficacia clínica, lo que determina que los resultados de estudios llevados a cabo con un determinado extracto, no puedan ser extrapolados si se usa otro extracto obtenido mediante una metodología diferente. Por ello, a la hora de analizar estudios, es crucial identificar el extracto de la planta empleado, así como diferenciar si el producto en cuestión es considerado un UBE, un PMH o un suplemento alimenticio<sup>4</sup>. En 2013, Beer and Neff<sup>5</sup>, llevaron a cabo el primer análisis que tuvo estos aspectos en cuenta, llegando a la conclusión de que solo los fitofármacos y no los suplementos alimenticios demostraban evidencia de la eficacia del uso de la CR en el alivio de los SVM. Así mismo, concluyeron que **el extracto empleado con mayor evidencia era el extracto isopropanólico de *Cimicifuga racemosa* (iCR), único extracto que ha demostrado nivel 1 de evidencia con un Grado de Recomendación A.** En 2020 Castelo-Branco et al<sup>4</sup> publicaron un metaanálisis en el que se analizaron un total de 35 estudios desde 1997 hasta 2020 (incluyendo 16 estudios aleatorizados), con un total de 13.096 mujeres tratadas con iCR, en el que se analizó la eficacia y seguridad de dicho extracto. **Se concluyó que el iCR es un tratamiento basado en la evidencia para tratar de forma segura y eficaz SVM y psicológicos, bien sea en pacientes que llegan a la menopausia de forma natural o de forma iatrogénica.** Sugirieron, así mismo, una eficacia dosis dependiente, usándose dosis que varían desde los 40 mg - 120 mg al día.

En relación al mecanismo de acción de la CR, cabe destacar que su eficacia no se debe a su actividad sobre receptores estrogénicos como en un inicio se pensaba<sup>6</sup>, sino a su **capacidad de unión y modulación de receptores claves del sistema nervioso central que intervienen en la termorregulación, estado anímico y el sueño (serotonina, dopamina, ácido y-aminobutírico, opioides...)**<sup>7-12</sup>. Este mecanismo de acción explica los efectos beneficiosos producidos sobre la sintomatología climatérica y el hecho de que **no interaccione con tejidos hormono-dependientes.** Se ha demostrado que no induce cambios sobre la densidad del tejido mamario, espesor endometrial, ni ocasiona alteraciones en la citología vaginal. Numerosos mecanismos de acción como son la inhibición de la vía

mTOR y activación de AMPK parece que intervienen en sus propiedades antiinflamatorias, anti – oxidativas y protectoras a nivel mitocondrial.

A continuación, se procede a detallar la evidencia actual en relación a la eficacia del control de la sintomatología en pacientes con menopausia natural e iatrogénica.

### **Pacientes con menopausia natural**

Los estudios disponibles en la literatura a día de hoy han demostrado de forma consistente la **eficacia de iCR para tratar SVM (sofocos, sudoraciones nocturnas...)** en **pacientes con menopausia natural, demostrando ser superiores al compararlos con placebo y con eficacia similar al compararlos con administración de bajas dosis de estrógenos transdérmicos o tibolona<sup>13,14</sup>**. De hecho, iCR parece tolerarse mejor que la tibolona por lo que podría tener un mejor perfil riesgo-beneficio<sup>14</sup>. En diversos

estudios aleatorizados, el iCR ha demostrado ser superior a placebo en las diferentes escalas (*Tabla 1*):

- Kupperman Menopause Index (KMI) and Hamilton Anxiety Rating Scale. Con reducción en la intensidad de los síntomas de moderados a leves<sup>15</sup>.
- Menopause Rating scale (MRS). Sobre todo en SVM (sudor, sofocos y trastornos del sueño) y al inicio de la menopausia<sup>16</sup>
- Menopause-specific Quality of Life questionnaire. Destaca una mejoría significativa en la calidad del sueño<sup>17</sup>
- Hamilton Depression Rating Scale scores<sup>18</sup>

<b>Estudio</b>	<b>Población. Grupos</b>	<b>Dosis y tiempo de administración</b>	<b>Mejoría estadísticamente significativa en las escalas:</b>
Stoll, 1987 <sup>15</sup>	30 iCR vs 20 placebo	8 mg durante 3 meses	KMI , HAMA
Osmers, 2005 <sup>16</sup>	131 iCR vs 151 placebo	40 mg durante 3 meses	MRS
Jiang, 2015 <sup>17</sup>	24 iCR vs 24 placebo	40 mg durante 6 meses	Menopause-specific Quality of Life questionnaire.
Uebelhack, 2006 <sup>18</sup>	151 iCR+HP vs 150 placebo	2 meses 128 mg + 2 meses 64 mg	MSR, Hamilton Depression Rating Scale

*Tabla 1.* Estudios aleatorizados doble ciego que comparan el uso de iCR vs placebo en mujeres con menopausia natural<sup>3</sup>.

En la mayoría de estudios **los beneficios se obtienen a partir del mes de tratamiento, consiguiendo una reducción de hasta el 70% de los síntomas una vez la mujer completa tres meses seguidos de tratamiento<sup>19,20</sup>**. La mejoría de los SVM parece ser más evidente al inicio de la menopausia, momento en que las mujeres parecen beneficiarse, además, del uso a dosis altas, con una reducción de hasta el 90% de la sintomatología<sup>19,21</sup>.

Los síntomas psicológicos también son frecuentes durante esta etapa climatérica, habiendo un aumento en el número de mujeres que pueden sufrir depresión. En un estudio

en el que se comparó el uso de iCR con **iCR asociado a tratamiento antidepressivo** (paroxetina), se concluyó que el hecho de añadir iCR mejoraba de forma significativa la puntuación en diversas escalas ya detalladas con anterioridad: KMI y Hamilton Depression Rating Scale scores<sup>22</sup>. También parece que **mejora la calidad del sueño, mejorando la eficiencia y disminuyendo los despertares nocturnos al compararlo con placebo<sup>17</sup>**.

Aparte de la mejoría demostrada en los SVM, calidad del sueño y estado anímico, ha demostrado que **mejora los**

síntomas relacionados con la **atrofia vaginal** al compararlo con placebo y tibolona<sup>23,24</sup>. Esta mejoría podría atribuirse a sus efectos antiinflamatorios y antioxidantes.

Adicionalmente, parece que tiene un **efecto beneficioso a nivel del metabolismo óseo**, disminuyendo la concentración urinaria de N-telopéptido (marcador de resorción ósea) y aumentando en suero los niveles de fosfatasa alcalina a los tres meses de tratamiento<sup>25</sup>. Los hallazgos clínicos que sugieren efectos osteoprotectores del iCR se ven respaldados por datos experimentales: iCR aumenta de forma dosis-dependiente la producción de osteoprotegerina en osteoblastos humanos, lo cual inhibe la diferenciación y actividad de los osteoclastos pudiendo impedir así la resorción ósea<sup>26,27</sup>. Por otro lado, en modelos animales de ratas ooforectomizadas, el iCR demostró aumentar la densidad y calidad ósea, ejerciendo un efecto protector contra la pérdida de masa ósea y demostrando un aumento en la densidad del hueso trabecular<sup>28</sup>.

No hay evidencia científica que sugiera alguna acción de la CR sobre el endometrio, la función cognitiva o la piel. El uso de CR no induce cambios con significación clínica en el perfil lipídico, y no se ha hallado un aumento de efectos cardiovasculares adversos

Por tanto, teniendo en cuenta los estudios disponibles a día de hoy, se puede afirmar que la *Cimicifuga racemosa*

es un tratamiento no hormonal eficaz para abordar un amplio espectro de síntomas relacionados con la etapa climatérica de la mujer.

### Mujeres con menopausia iatrogénica

El uso de iCR también ha sido estudiado en mujeres con menopausia inducida (iatrogénica), con resultados variados, pero siendo en su mayoría positivos como veremos a continuación. En primer lugar, se hará referencia a las mujeres con menopausia iatrogénica y antecedente de neoplasia ginecológica.

### Mujeres con antecedente de cáncer ginecológico

En aquellas **mujeres con antecedente de neoplasia de mama** que se encuentran bajo terapia hormonal con fármacos anti-estrogénicos como el **tamoxifeno** o **raloxifeno**, el iCR ha demostrado una **reducción en la frecuencia e intensidad de los sofocos (50% y 20% respectivamente) y en la sudoración (80%), así como reducción en problemas para conciliar el sueño, ansiedad y fatiga**<sup>29-31</sup>. Así mismo, el uso de iCR parece que disminuye la sintomatología vasomotora en mujeres con antecedente de cáncer de mama y que están en **tratamiento con análogos de la GnRH**<sup>32</sup> (Tabla 2).

Primer autor, año de publicación	Tipo de estudio	Hormonoterapia en la paciente con cáncer de mama	Población. Duración tratamiento.	Resultados
Jacobson, 2001 <sup>31</sup>	Aleatorizado, doble ciego	Tamoxifeno	Grupo1: Placebo Grupo 2: iCR 2 meses	Pacientes tratadas con iCR: menor sudoración (p=0.004)
Wang, 2019 <sup>32</sup>	Aleatorizado	Análogos de la GnRH	Grupo 1: Placebo Grupo 2: iCR 3 meses	Disminución significativa en la escala KMI (p<0.01)
Rostock, 2011 <sup>30</sup>	Prospectivo observacional	Tamoxifeno	iCR 6 meses	Disminución significativa en MRS II (p<0.01)

Tabla 2. Estudios en pacientes con cáncer de mama y sintomatología climatérica debido a hormonoterapia.

Existen resultados preliminares y prometedores que relacionan el uso de CR con un mayor tiempo de supervivencia libre de recurrencia en pacientes con cáncer de mama<sup>33,35</sup>. De forma dosis-dependiente, la CR ha demostrado que inhibe la proliferación de células cancerígenas estrógeno dependientes e independientes debido a la activación de caspasas y a la inducción de apoptosis, reduciendo la invasión tumoral y **potenciando los efectos del tamoxifeno**. Así mismo, en modelos animales, la iCR ha demostrado una tendencia a la reducción del tamaño tumoral en cáncer de mama por efectos anti-angiogénicos mediados por la acteína, un glucósido triterpénico de la CR<sup>36,37</sup>.

También, recientemente se ha demostrado que la acteína produce inhibición en la proliferación de células cancerígenas de neoplasia de vejiga e induce la autofagia y apoptosis vía inhibición de mTOR y activación de especies reactivas de oxígeno produciendo las quinasas c-Jun N-terminal (quinasas que se unen a la proteína c-Jun). Como efecto a destacar, la activación de proteína quinasa activada por adenina de monofosfato (AMPK) y la inhibición de mTOR también están implicadas en la supresión de proliferación y angiogénesis de células leiomiomas, **puediendo producir reducción del tamaño de los mismos**<sup>38-40</sup>.

También se han llevado a cabo estudios que demuestran una reducción significativa de la sintomatología climatérica en mujeres con neoplasia de endometrio y menopausia quirúrgica por ooforectomía<sup>41,42</sup>.

### ***Mujeres en tratamiento con análogos de la GnRH***

Tal y como se comentó previamente, se ha demostrado que el iCR es eficaz en el manejo de la SVM de mujeres con menopausia inducida por uso de análogos de la GnRH. Aparte de en pacientes con cáncer de mama, también se han llevado a cabo estudios en **pacientes con endometriosis**. El addback therapy con iCR durante 3 meses parece **reducir de forma significativa la sintomatología vasomotora y causar menor sangrado vaginal y mastalgia al compararlo con tibolona**<sup>43</sup>.

Al igual que en mujeres con menopausia natural, se ha demostrado una reducción significativa en la puntuación de escalas como la KMI y la mejoría de los síntomas está evaluada, sobretodo, cuando la paciente ha completado tres meses de tratamiento, siendo más eficaz las dosis altas

de iCR para optimizar el manejo de la sintomatología.

## **SEGURIDAD**

Los tratamientos a base de CR **carecen en general de efectos secundarios o estos son de escasa importancia**, siendo usualmente muy **bien tolerados** y sin diferencias relevantes respecto al placebo<sup>16</sup>.

La seguridad hepática de la CR se ha venido poniendo en duda después de comunicarse algunos casos de hepatotoxicidad. Sin embargo, un metaanálisis de 5 estudios incluyendo 1.117 mujeres, no encontró efectos sobre las enzimas hepáticas ni evidencia alguna de hepatotoxicidad<sup>44</sup>. Y un análisis sobre 69 casos de presunta toxicidad hepática concluyó que todos los casos comunicados presentaban factores de confusión como escasa calidad de los datos, inseguridad acerca del preparado utilizado, calidad no controlada del mismo, asociación de la CR con otros fitoterápicos, dosificación inadecuada, etc.<sup>45</sup>.

Otro aspecto de interés en cuanto a la seguridad de la CR es su posible efecto sobre los niveles hormonales, lo que podría conllevar un riesgo aumentado de cáncer a nivel de los tejidos hormonosensibles (mama y endometrio). En primer lugar, **la administración de dosis terapéuticas de CR durante periodos de tiempo de hasta seis meses no aumenta los niveles de estradiol plasmático, ni los de FSH, LH, prolactina, testosterona ni SHBG**<sup>713</sup>.

De otro lado, los extractos de CR no presentan acciones **de tipo estrogénico sobre la mama ni el endometrio**. El grosor endometrial medido por ultrasonidos permanece inalterado o muestra cambios irrelevantes con el tratamiento de CR en la mayoría de los estudios realizados, y tampoco se han evidenciado cambios de hiperplasia tras un año de tratamiento<sup>13,46</sup>.

Respecto a la acción de los preparados de CR sobre la mama, los estudios realizados permiten descartar una acción estrogénica de los mismos. Más bien al contrario, se ha podido apreciar una **acción antagonista estrogénica in vitro, con una reducción de la síntesis local de estrógenos a nivel del tejido mamario normal**<sup>47</sup>, al menos en parte mediada por una inhibición de la síntesis de estradiol a partir del sulfato de estrona<sup>48</sup>. Asimismo, tanto sobre células de cáncer de mama MCF-7 (RE+) como MDA-

MB-453 (RE+, Her 2 +), tratadas con extracto de CR se observa una neta acción antiproliferativa<sup>49</sup>. También se ha podido evidenciar una inhibición de la capacidad de formación de colonias en cultivos de células MDA-MB-453, así como un aumento de la apoptosis *in vitro*<sup>49,50</sup>.

En estudios realizados sobre mujeres sanas, no se han podido evidenciar cambios en la densidad mamográfica<sup>46,51</sup>. Además, marcadores de proliferación mamaria como la proteína inducible por el estradiol (pS2) en suero y en el líquido de aspirado del pezón, el volumen de aspirado del pezón y la expresión de Ki-67 en células mamarias mostraron cambios no significativos bajo tratamiento con CR<sup>46,52</sup>.

En ensayos *in vitro* sobre células MCF-7 tratadas con tamoxifeno, la adición de extracto de CR mostró un efecto sinérgico con el mismo, reduciendo la captación de timidina tritiada de manera dosis-dependiente<sup>36</sup>. Del mismo modo, y sobre cultivos de células MDA-MB-453 (RE negativas, Her-2 positivas), la CR mostró efectos sinérgicos con quimioterápicos como paclitaxel y doxorubicina<sup>49</sup>, efecto similar al observado por Rockwell S *et al*<sup>53</sup> sobre células EMT6 de cáncer de mama de ratón (RE-, RP-), en el sentido de una acción sinérgica con doxorubicina. Y en un estudio sobre un modelo de carcinoma mamario en ratas tratado con formestano, la adición de extracto de CR no modificó la inhibición del crecimiento tumoral producida por el inhibidor de la aromatasa<sup>54</sup>.

Finalmente, un estudio caso-control encontró que el uso de extracto isopropanólico de CR se asoció a una reducción del riesgo de padecer cáncer de mama<sup>34</sup>, y un estudio retrospectivo de cohortes sobre pacientes con cáncer de mama demostró una **reducción significativa del riesgo de recidivas y un aumento del tiempo libre de recurrencias de 4,5 años en las pacientes que tomaron CR respecto al grupo control**<sup>33</sup>.

Por último una reciente revisión sistemática ha analizado los efectos de la CR en las variaciones de peso observadas en la transición a la menopausia y durante la misma, no hallando ninguna evidencia que diera soporte a la relación entre la administración de CR y aumento de peso<sup>55</sup>.

## CONCLUSIÓN

El extracto isopropanólico de *Cimicifuga racemosa* es una opción terapéutica basada en la evidencia, **efectiva y segura para tratar SVM y psicológicos**, que responde a la demanda cada vez más creciente del uso de terapias no-hormonales<sup>4</sup>. Dado que los beneficios claramente superan los riesgos, **iCR puede ser recomendada a mujeres menopáusicas con dicha sintomatología**. Así mismo, teniendo en cuenta su perfil de seguridad en órganos hormono-dependientes, también **puede ser recomendado en mujeres con tumores sensibles a hormonas que sufran SVM iatrogénicos**. Cabe destacar que según la última guía NICE de modelo económico, se considera el tratamiento más costo-efectivo para tratar síntomas climatéricos en mujeres no hysterectomizadas, y la segunda opción en mujeres hysterectomizadas<sup>56</sup>.

No obstante, y para concluir, a la paciente se le debe recomendar hacerlo siempre bajo supervisión médica.

---

**El pasado 18 de marzo de 2022 este consenso ha sido aceptado para publicarse en la Gynecological Endocrinology.**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Upton R. Black Cohosh Rhizome *Actaea racemosa* L. syn. *Cimicifuga racemosa* (L) Nutt Standards of analysis, quality control, and therapeutics American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium Santa Cruz. CA American Herbal Pharmacopoeia 2002;1-38
2. Henneicke-von Zepelin HH. 60 years of *Cimicifuga racemosa* medicinal products: clinical research milestones, current study findings and current development. *Wien Med Wochenschr* 2017; 167:147-13
3. Juliá MD, Ferrer J, Quereda F, Navarro C, Menéndez C, Mendoza N, Forteza A, Castelo-Branco C, Cornellana MJ, Cancelo MJ, Beltrán E, Bachiller LI, Allué J, Villero J, Sánchez-Borrogo R, Palacios S, Haya J, Durán M. Posicionamiento de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia sobre el uso clínico de la *Cimicifuga racemosa* en el climaterio. *Prog Obstet Ginecol*. 2009;52:712-21
4. Castelo-Branco C, Gambacciani M, Cano A, Minkin MJ, Rachoń D, Ruan X, Beer AM, Schnitker J, Henneicke-von Zepelin HH, Pickartz S. Review & meta-analysis: isopropanolic black cohosh extract iCR for menopausal symptoms - an update on the evidence. *Climacteric* 2021;24(2):109-119
5. Beer AM, Neff A. Differentiated evaluation of extract-specific evidence on *Cimicifuga racemosa*'s efficacy and safety for climacteric complaints. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013: 860602
6. Beck V, Unterrieder E, Krenn L, Kubelka W, Jungbauer A. Comparison of hormonal activity (estrogen, androgen and pro-gestin) of standardized plant extracts for large scale use in hormone replacement therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;84: 259-68
7. Reame NE, Lukacs JL, Padmanabhan V, Eyvazzadeh AD, Smith YR, Zubieta JK. Black cohosh has central opioid activity in postmenopausal women: evidence from naloxone blockade and positron emission tomography neuroimaging. *Menopause* 2008; 15:832-40
8. Nisslein T, Koetter U, Freudenstein J. In vitro binding of an iso-propanolic extract of black cohosh to selected central nervous receptors. *Maturitas* 2006;54:S65
9. Burdette JE, Liu J, Chen SN, Fabricant DS, et al. Black cohosh acts as a mixed competitive ligand and partial agonist of the sero-otonin receptor. *J Agric Food Chem* 2003;51:5661-70
10. Rhyu MR, Lu J, Webster DE, Fabricant DS, Farnsworth NR, Wang ZJ. Black cohosh (*Actaea racemosa*, *Cimicifuga racemosa*) behaves as a mixed competitive ligand and partial agonist at the human mu opiate receptor. *J Agric Food Chem* 2006;54:9852-7
11. Hui Z, Xiaoyan M, Mukun Y, et al. Effects of black cohosh and estrogen on the hypothalamic nuclei of ovariectomized rats at different temperatures. *J Ethnopharmacol* 2012;142:769-75
12. Garcia de Arriba S, Henneicke v, Zepelin H-H, Dimpfel W, Nolte K. *Cimicifuga* extract modulates brain activity: electropharmacogram from various brain areas in freely moving rats (Tele-Stereo- EEG). *Maturitas* 2015;82:318
13. Nappi RE, Malavasi B, Brundu B, Facchinetti F. Efficacy of *Cimicifuga racemosa* on climacteric complaints: a randomized study versus low-dose transdermal estradiol. *Gynecol Endocrinol* 2005;20:30-5
14. Bai W, Henneicke-von Zepelin H-H, Wang S, et al. Efficacy and tolerability of a medicinal product containing an isopropanolic black cohosh extract in Chinese women with menopausal symptoms: a randomized, double blind, parallel-controlled study versus tibolone. *Maturitas* 2007;58:31-41
15. Stoll W. Phytotherapeutikum beeinflusst atrophisches Vaginalepithel: Doppelblindversuch *Cimicifuga* vs. Oestrogenpräparat. *Therapeutikon* 1987;1:23-31
16. Osmer R, Friede M, Liske E, Schnitker J, Freudenstein J, Henneicke-von Zepelin HH. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstet Gynecol* 2005;105:1074-83
17. Jiang K, Jin Y, Huang L, et al. Black cohosh improves objective sleep in postmenopausal women with sleep disturbance. *Climacteric* 2015;18:559-67
18. Uebelhack R, Blohmer JU, Graubaus HJ, Busch R, Gruenwald J, Wernecke KD. Black cohosh and St. John's wort for climacteric complaints: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2006;107:247-55
19. Liske E, Hänggi W, Henneicke-von Zepelin H-H, Boblitz N, Wustenberg P, Rahlfs VW. Physiological investigation of a unique extract of black cohosh (*Cimicifuga racemosa* rhizoma): a 6-month clinical study demonstrates no systemic estrogenic effect. *J Womens Health Gend Based Med* 2002;11:163-74
20. Li Y, Cui M, Gao S. Efficacy of remifemin for control of climacteric symptoms. *Prog Obstet Gynecol* 2011;20:462-5
21. Henneicke-von Zepelin H-H, ed. High-dose isopropanolic *Cimicifuga racemosa*-extract for climacteric complaints in peri-menopausal women. *Human Reproduction, 12th World Congress; 2005; Venice*
22. Huang YX, Song L, Zhang X, Lun WW, Pan C, Huang YS. [Clinical study of combined treatment of remifemin and paroxetine for perimenopausal depression]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2013;93: 600-2
23. Sun N-x, Jin Z-j, Jia X-f, Li W. Black cohosh improves vaginal atrophy in postmenopausal women. *Academic Journal of Second Military Medical University* 2012;32:339-41
24. Zhang Q, Zhuang Z, Chen T. 莉美敏治疗围绝经期综合征的安全性和疗效研究 [The efficacy and safety of Remifemin in the treatment of perimenopausal syndrome]. *Journal of Chengdu Medical College* 2015;10:229-32
25. Garcia-Perez MA, Pineda B, Hermenegildo C, Tarin JJ, Cano A. Isopropanolic *Cimicifuga racemosa* is favorable on bone markers but neutral on an osteoblastic cell line. *Fertil Steril* 2009;91: 1347-50
26. Viereck V, Grundker C, Friess SC, et al. Isopropanolic extract of black cohosh stimulates osteoprotegerin production by human osteoblasts. *J Bone Miner Res* 2005;20:2036-43
27. Stute P, Pickartz S. Zusatznutzen eines isopropanolischen *Cimicifuga-racemosa*-Extrakts (iCR): positive Beeinflussung von Knochenstoffwechsel und qualitat. *Z Phytother* 2015;36:18-22
28. Cui G, Leng H, Wang K, et al. Effects of remifemin treatment on bone integrity and remodeling in rats with ovariectomy-induced osteoporosis. *PLoS One* 2013;8:e82815
29. Pockaj BA, Loprinzi CL, Sloan JA, et al. Pilot evaluation of black cohosh for the treatment of hot flashes in women. *Cancer Invest* 2004;22:515-21

30. Rostock M, Fischer J, Mumm A, Stammwitz U, Saller R, Bartsch HH. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) in tamoxifen-treated breast cancer patients with climacteric complaints – a prospective observational study. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:844–8
31. Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, et al. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2739–45
32. Wang C, Huang Q, Liang CL, et al. Effect of *cimicifuga racemosa* on menopausal syndrome caused by LHRH-a in breast cancer. *J Ethnopharmacol* 2019;238:111840
33. Henneicke-von Zepelin HH, Meden H, Kostev K, Schroder- Bernhardt D, Stammwitz U, Becher H. Isopropanolic black cohosh extract and recurrence-free survival after breast cancer. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007;45:143–54
34. Rebbeck TR, Troxel AB, Norman S, et al. A retrospective case-control study of the use of hormone-related supplements and association with breast cancer. *Int J Cancer* 2007;120:1523–8
35. Obi N, Chang-Claude J, Berger J, et al. The use of herbal preparations to alleviate climacteric disorders and risk of postmenopausal breast cancer in a German case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2207–13
36. Bodinet C, Freudenstein J. Influence of *Cimicifuga racemosa* on the proliferation of estrogen receptor-positive human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76:1–10
37. Nisslein T, Freudenstein J, ed. Synergistic effects of Black Cohosh and Tamoxifen in an animal model of mammary carcinoma. 6th European Congress on Menopause; 2003: Maturitas
38. Li B, Takeda H, Tsuiji K, et al. The antidiabetic drug metformin inhibits uterine leiomyoma cell proliferation via an AMP-activated protein kinase signaling pathway. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:97–0
39. Tadakawa M, Takeda T, Li B, Tsuiji K, Yaegashi N. The anti-diabetic drug metformin inhibits vascular endothelial growth factor expression via the mammalian target of rapamycin complex 1/ hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  signaling pathway in ELT-3 cells. *Mol Cell Endocrinol* 2015;399:1–8
40. Ciarmela P, Islam MS, Reis FM, et al. Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications. *Hum Reprod Update* 2011;17:772–90
41. Li W, Sun N-X, Chen X, Lang D-F, Jin Z-J. 早期子宫内膜癌患者术后应用黑升麻制剂治疗绝经相关症状 [*Cimicifuga racemosa* for treatment of menopausal symptoms in patients with early endometrial cancer after operation]. *Acad J Second Mil Med Univ* 2013; 32:562–4
42. Liske E. Phytokombination lindert psychovegetative Leiden. [Phytokombination alleviates psychovegetative disorders]. *TW Gynaekologie* 1997;10:172–5
43. Chen J, Gao H, Li Q, et al. Efficacy and safety of remifemin on peri-menopausal symptoms induced by post-operative GnRH-a therapy for endometriosis: a randomized study versus tibolone. *Med Sci Monit* 2014;20:1950–7
44. Naser B, Schnitker J, Minkin MJ, de Arriba SG, Nolte KU, Osmers R. Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by meta-analysis of randomized controlled trials for isopropanolic black cohosh extract. *Menopause* 2011; 18:366-375
45. Teschke R. Black cohosh and suspected hepatotoxicity: inconsistencies, confounding variables, and prospective use of a diagnostic causality algorithm: a critical review. *Menopause* 2010; 17: 426-440
46. Hirschberg AL, Edlund M, Svane G, Azavedo E, Skoog L, Schoultz BV. An isopropanolic extract of black cohosh does not increase mammographic breast density or breast cell proliferation in postmenopausal women. *Menopause* 2007;14:89–96
47. Stute P, Nisslein T, Götte M, Kamischke A, Kiesel L, Klockenbusch W. Effects of black cohosh on estrogen biosynthesis in normal breast tissue in vitro. *Maturitas* 2007; 57: 382-91
48. Rice S, Amon A, Whitehead SA : Ethanol extracts of black cohosh (*Actaea racemosa*) inhibit growth and oestradiol synthesis from oestrone sulphate in breast cancer cells. *Maturitas* 2007; 56: 359-67
49. Einbond LS, Wen-Cai Y, He K, Wu HA, Cruz E, Roller M, Kronenberg F. Growth inhibitory activity of extracts and compounds from *Cimicifuga* species on human breast cancer cells. *Phytomedicine* 2008; 15(6-7): 504-11
50. Hostanska K, Nisslein T, Freudenstein J, Reichling J, Saller R.: *Cimicifuga racemosa* extract inhibits proliferation of estrogen receptor-positive and negative human breast carcinoma cell lines by induction of apoptosis. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 84: 151-60
51. Lundström E, Hirschberg AL, Soderqvist G: Digitized assessment of mammographic breast density – effects of continuous combined hormone therapy, tibolone and black cohosh compared to placebo. *Maturitas* 2011;70:361–4
52. Ruhlen RL, Haubner J, Tracy JK, Zhu W, Ehya H, Lamberson WR, Rottinghaus GE, Sauter ER: Black cohosh does not exert an estrogenic effect on the breast. *Nutr Cancer* 2007; 59: 269-77
53. Rockwell S, Liu Y, Higgins SA: Alteration of the effects of cancer therapy agents on breast cancer cells by the herbal medicine black cohosh. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90: 233-9
54. Nisslein T, Freudenstein J: Coadministration of the aromatase inhibitor formestane and an isopropanolic extract of black cohosh in a rat model of chemically induced mammary carcinoma. *Planta Med* 2007; 73: 318-22
55. Naser B, Castelo-Branco C, Meden H, Minkin MJ, Rachoń D, Beer AM, Pickartz S. Weight gain in menopause: systematic review of adverse events in women treated with black cohosh. *Climacteric*. 2021 Oct 5:1-8. doi: 10.1080/13697137.2021.1973993 (en prensa)
56. Menopause: diagnosis and management. NICE guideline (NG23). Version 1.5 [Internet]. 2015. //www.nice.org.uk/guidance/ng23 https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline- pdf-559549261