



# Cefakliman<sup>®</sup> mono

EXTRACTO SECO DEL RIZOMA DE LA CIMICIFUGA RACEMOSA 2,6 MG

## REVISIÓN Y METAANÁLISIS

## ISOPROPANOLIC “BLACK COHOSH” EXTRACT (ICR) PARA LOS SÍNTOMAS DE LA MENOPAUSIA. UNA ACTUALIZACIÓN SOBRE LA EVIDENCIA

Ac. Castelo-Branco, M Gambibacciani, A, Cano, M,J,Minkin, D Rachon, X Ruan, A-M Beer

Universidad de Barcelona

Universidad de Escuela de Medicina de New Haven

Universidad de Darik, Poland

Universidad de Pisa, Italy

Universidad de Clínica de Saltzgitte, Alemania,

Universidad de Valencia, España.

Hospital Hatingeen, Alemania,

Universidad de Valencia, España.

**Publicado en: Climateric, octubre 2020**

### INTRODUCCIÓN

Sobre el 80% de las mujeres climatéricas, especialmente las que sufren sofocos, usan medicinas alternativas y complementarias.

Uno de los fitofármacos más empleados es el extracto seco de la Cimicifuga racemosa “black cohosh”. Esta planta ha sido ya empleada por nativos americanos y se la ha usado inclusive en otras dolencias como en procesos reumáticos.

En Alemania es de amplio uso y aceptación, la EMA ha confeccionado sus monografías como referencia oficial.

Una revisión Cochrane puso en duda la superioridad de la Cimicifuga racemosa versus placebo. Pero pronto este trabajo recibió la crítica internacional ya que aparte de fallar en el escogimiento de estudios controlados hizo una incorrecta selección de resultados.

Al contrario de otros fármacos sintéticos, los ingredientes activos de un fitofármaco son y pertenecen a la planta toda lo que puede dar variables según la cosecha, el método de extracción del extracto.

Por eso los resultados obtenidos con un extracto no pueden necesariamente extrapolarse a otro extracto.

Esta revisión pretende aclarar la evidencia actual.

### MÉTODOS

MEDLINE, EMBASE, EMBASE ALERT, BIOSIS, and PUBMED fueron investigados en busca de estudios desde 1997 a enero de 2020. Todos los datos de estudios aleatorizados y controlados fueron recogidos.

Los criterios de inclusión fueron datos sobre la eficacia de ICR en el alivio de los síntomas



 **EUROSTAGA**  
CORPORACIÓN FARMACÉUTICA



[www.eurostaga.com](http://www.eurostaga.com)



neurovegetativos, psicológicos y otros beneficios adicionales, la frecuencia de ellos, los efectos adversos y la influencia sobre hígado, hormonas y órganos estrógeno-sensibles. El metaanálisis fue hecho usando la versión SAS 9.4 respetando los intervalos de confianza respectivos, tamaño de la muestra y valores-p.

## RESULTADOS

La investigación de estudios reveló un metaanálisis y 35 estudios aleatorizados y controlados con placebo. Aunque 43.759 pacientes fueron incluidos 13.096 fueron tratados con RC.

## EFICACIA SOBRE LOS SÍNTOMAS DE LA MENOPAUSIA

Los primeros estudios demostraron que ICR fue superior a placebo para superar el Index Kupperman Menopause (KMI) y la Escala de la ansiedad de Hamilton en todos los parámetros medidos (n 4-8 y 12 semanas;  $p < 0.001$ ).

En el grupo ICR el promedio de decrecimiento de los síntomas fue de moderado a leve. En el grupo placebo los síntomas se mantuvieron moderados.

Este mejoramiento significativo en el total de la Menopause Rating Scale se encontró en las pacientes que tomaron 3 meses comparados con placebo ( $< 0.0001$ ). La eficacia fue más evidente en los sofocos y otros síntomas vasomotores como sudores y trastornos en el sueño. Con 0.03-0.05 MRS units el efecto fue similar a 0.6 estrógenos conjugados. El efecto fue mejor cuando se trató el climaterio en sus primeras fases.

## CONTROL ACTIVO DE LOS ESTUDIOS

Un estudio de 3 meses comparó la eficacia de pequeñas dosis de estradiol transdérmico para los síntomas del climaterio. Ambos tratamientos redujeron el número de sofocos diarios a otros síntomas vasomotores, así como la ansiedad y depresión ( $p < 0.0001$ ) no mostraron diferencias significativas.

Mujeres chinas con síntomas climatéricos recibieron ya sea ICR o tibolona por 3 meses en un ensayo doble ciego. Los dos grupos no mostraron diferencia en su eficacia, pero el grupo ICR fue mejor tolerado.

Mujeres con depresión perimenopausia fueron tratadas con paroxetinas por 2 meses. Mujeres tratadas con ICR mostraron mejor eficacia en la Escala de Hamilton para la Depresión.

Un ensayo con 12 meses de tratamiento ICR comparado con placebo en mujeres con atrofia vaginal se redujo en el grupo ICR con mejoría del pH vaginal y maduración del epitelio vaginal.



 **EUROSTAGA**  
CORPORACIÓN FARMACÉUTICA



[www.eurostaga.com](http://www.eurostaga.com)

## ESTUDIOS ABIERTOS CONTROLADOS

Un estudio prospectivo observacional de 6 -12 meses (n=736) 6142 pacientes fueron tratadas con ICR o ICR más Hypericum en ambos grupos hubo mejoría de los síntomas.

Comparado con el grupo control el grupo ICR decrecieron los telopéptidos en orina (marcador de la resorción ósea) y la fosfatasa alcalina biomarcador de la formación de hueso) después de tres meses.

## ESTUDIOS ABIERTOS NO CONTROLADOS

Dos estudios empleando ICR para reducción del KMI score demostró mejoría en sofocos, sueño y un mejoramiento en la calidad de vida (Cervantes Health –Related Quality of Life Scale) especialmente en el dominio de la psicología.

## EFICACIA EN SÍNTOMAS IATROGÉNICOS ESTUDIOS DOBLE CIEGO CONTROLADOS

Pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno o ICR o placebo por dos meses. Se demostró mejoría en los sofocos.

## CONTROL ACTIVO RCTs

Pacientes con endometriosis fueron tratadas con goserelina causando síntomas por deficiencia de estrógenos. Cuatro semanas después de una inyección de goserelina recibieron tibolona por 12 meses. Ambos tratamientos redujeron el KMI escala para sofocos y sudores.

## ESTUDIOS ABIERTOS CONTROLADOS

Mujeres que sufrían de cáncer de seno fueron tratadas con un análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante después de la cirugía, la mayoría con terapia combinada con hormonas, se aleatorizó el grupo sin tratamiento I<cr por 3 meses. El grupo ICR fue significativamente más bajo en el score KMI comparado con el grupo control.

## METAANÁLISIS DE LOS GRUPOS RCT CONTROLADOS CON PLACEBO

Todos los RCTs examinados mostraron eficacia para el alivio de los síntomas neurovegetativos y psicológicos del climaterio.

La mayoría mostró un grado bajo de sesgos. La figura 2 muestra el Forest Plot de estos RTC, revelando una diferencia promedio estandarizada de -0.694 en favor de los CRT (  $p < 0.0001$ ).

Por grupos la diferencia a favor de RTC fue -0.568 para los síntomas menopáusicos naturales, -0.187 para síntomas iatrogénicos.



 **EUROSTAGA**  
CORPORACIÓN FARMACÉUTICA



[www.eurostaga.com](http://www.eurostaga.com)

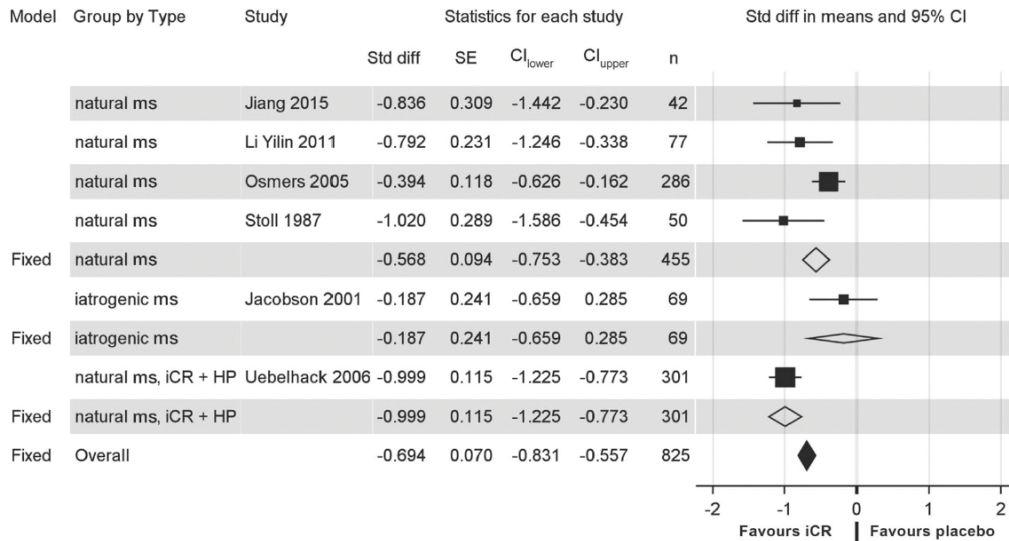


Figure 2. Forest plot of isopropanolic *Cimicifuga racemosa* extract (iCR) versus placebo in neurovegetative and psychological menopausal symptoms. CI, confidence interval; Fixed, summary of the respective group of studies under the fixed-effect size model; HP, *Hypericum perforatum* (St. John's wort); ms, menopausal symptoms; n, number of patients; Std diff, standardized mean difference; SE, standard error of the standardized difference.

## SEGURIDAD GENERAL Y SOBRE EL HÍGADO

El tratamiento con CR fue en general bien tolerado y con pocos efectos adversos y en otros no se presentaron. No fue diferente a los presentados con placebo. Las pacientes tratadas con tamoxifeno presentaron efectos adversos típicamente atribuibles al tamoxifeno. No hubo influencia sobre el peso corporal ni sistema de coagulación sanguínea. No se evidenciaron cambios significativos en la presión arterial, en laboratorio de rutina, química sanguínea, electrocardiograma, pruebas de función renal, entre otras. Algunos autores reportaron incremento en el HDL colesterol y baja en la LDL colesterol.

Un metaanálisis de 5 RCT doble ciegos incluyendo pacientes que presentaron SD o HD RCT tratamiento por 3-6 meses no mostraron influencia sobre pruebas de función hepática ni sobre sus pruebas funcionales.



**EUROSTAGA**  
CORPORACIÓN FARMACÉUTICA



www.eurostaga.com

## SEGURIDAD EN ORGANOS ESTRÓGENOS-SENSIBLES

Tomando SD ICR por 3-6 meses no se evidenció cambios en los niveles de gonadotrofinas o estradiol en mujeres por lo demás sanas o en aquellas con enfermedades estrógeno-dependientes (cáncer de mama, tumores ginecológicos y endometriosis (n000193) HD ICR tampoco afectó las hormonas folículo estimulante o luteinizante. Finalmente, prolactina, la globulina ligadora de hormonas sexuales y la testosterona permanecieron sin cambio.

## CONCLUSIÓN

Los datos clínicos de nuestro metaanálisis demostraron en forma consistente que el tratamiento con CR es efectivo y seguro, con una evidencia robusta para el alivio de los síntomas neurovegetativos y psicológicos del climaterio lo que ha llevado a un incremento en la demanda de esta terapia como alternativa para aquellas mujeres que no desean una terapia hormonal. Sin embargo, toda esta terapia debe ser bajo supervisión médica y se debe seleccionar bien la paciente sobre todos si presenta sospecha de cáncer de seno.

**Preparado por:** Enrique Granizo

# Cefakliman<sup>®</sup> mono

EXTRACTO SECO DEL RIZOMA DE LA CIMICIFUGA RACEMOSA 2,6 MG

*Una etapa natural  
y tranquila.*



 **EUROSTAGA**  
CORPORACIÓN FARMACÉUTICA



[www.eurostaga.com](http://www.eurostaga.com)