

MENSIFEM[®]

cimicifuga racemosa

Mensifem[®]

Cimicifuga Racemosa

(Extracto Estandarizado CR BNO 1055)

Monografía

Contenido

	Pág.
Introducción	5
Terminología	5
Transición a la Menopausia y Manifestaciones Clínicas	
Menopausia	
Posmenopausia	
Manifestaciones clínicas	
Tempranas	
Tardías	
Perimenopausia	
Climaterio	
Síndrome Climatérico	
Geripausia	
Opciones de Manejo de las Manifestaciones Posmenopáusicas	8
Hormonales	
No hormonales	
Terapia No Hormonal de Origen Natural	
Generalidades	
Cimicifuga Racemosa	
Componentes	
Variantes	
Extracto estandarizado CR BNO 1055	10
Obtención del Extracto	
Mecanismo de Acción	
Estudios Preclínicos	
Experiencia Clínica	
Aplicaciones Clínicas en Pacientes Menopáusicas	
Presentación y Dosis	
Efectos Secundarios	
Contraindicaciones	
Interacciones Medicamentosas	
Perspectivas	
Información para Prescribir	20
Bibliografía	22





Introducción

A nivel mundial la población tiende a envejecer; en particular a partir del siglo XX la esperanza de vida femenina se ha ido incrementando, acercándose a los 80 años de edad en muchos países. Por otra parte, según el conteo de población, para el año 2005 existían en México casi 6.5 millones de mujeres entre 45 y 59 años.⁽¹⁾ De acuerdo a la fluctuación en la presentación de la menopausia, se considera que la mayoría de ellas se encontraban en la transición a la menopausia o en la posmenopausia temprana (*fig 1*), por lo que en estas etapas la población femenina también tiende a aumentar de manera significativa. En función de lo anterior, los programas preventivos y de control de las manifestaciones clínicas frecuentes en la peri y posmenopausia, son un aspecto prioritario, para poder brindarle una adecuada calidad de vida a quienes cursan en esos periodos. ✚

Terminología

Con base en la clasificación STRAW (*fig 1*) que se publicó en el año 2001⁽²⁾ y tiende a aceptarse internacionalmente, las etapas del envejecimiento reproductivo femenino se dividen en:

1. Reproductiva
2. Transición a la menopausia
3. Posmenopausia

Esta clasificación tiene como base, además de la duración de cada uno de los periodos, sus principales manifestaciones clínicas y endocrinas.

Figura 1. Clasificación STRAW*.

Etapas del Envejecimiento Reproductivo Femenino

Etapas:	-5		-4		-3		-2		-1		1		2	
	Reproductiva						Transición a la Menopausia				Posmenopausia			
Terminología:	Temprana		Pico		Tardía		Temprana		Tardía		Temprana		Tardía	
	Variable						Perimenopausia				Un año			
Duración de estadios:	Variable						Variable				4 años		Hasta la muerte	
Ciclos menstruales:	Variable a Regular		Regular				Longitud de ciclo variable (>7 días de diferencia con el normal)		Retraso ≥ 2 ciclos Intervalo de amenorrea (≥60 días)		Amenorrea 12 meses		Ninguno	
Hormonal:	FSH Normal				↑FSH		↑FSH				↑FSH			

Adaptador de ref. 2

*Stages of Reproductive Aging Workshop

Por los objetivos de esta información, se hará referencia sólo a las etapas dos y tres o a sus equivalentes según otros términos.

Transición a la Menopausia y Manifestaciones Clínicas. Se inicia con las variaciones en la longitud del tipo menstrual y termina con la aparición de la menopausia, siendo su duración en promedio de cuatro años. Sus principales manifestaciones clínicas son los trastornos menstruales, además de la disminución de la fertilidad. En porcentajes variables, también se presentan síndrome vasomotor, trastornos de sueño, cambios emocionales, hipotrofia vaginal y dispareunia; entre otros síntomas y signos.^(2,3) En esta etapa, desde el punto de vista hormonal y como consecuencia de la disminución de la reserva ovárica, se observa en la fase folicular temprana (fig 1), incremento de la hormona foliculoestimulante (FSH), así como reducción de inhibina B, con tendencia inicial a hiperestrogenismo y posteriormente a hipoestrogenismo. La progesterona al principio de la transición puede ser normal y después en los ciclos anovulatorios es baja. La testosterona permanece sin cambios o con ligera disminución.^(2,3)

Menopausia. Es la fecha de la última menstruación en una mujer mayor de 40 años que conserva el útero. La menopausia marca el fin de los periodos menstruales y de la fertilidad y se presenta como consecuencia de una disminución significativa en la producción ovárica de estrógenos, debida a depleción del aparato folicular. Se considera a una mujer menopáusica^(2,3) cuando un año después de la última menstruación -en ausencia de causas fisiológicas o patológicas-, no se vuelven a presentar sangrados transvaginales. En términos generales, la aparición de la menopausia natural o espontánea es después de los 40 años de edad, aunque puede manifestarse hasta los 58. En México se observa en promedio a los 48.5 años. Cuando hay antecedente de histerectomía el diagnóstico se efectúa en función de edad de la paciente, datos clínicos y las determinaciones de FSH (elevada) y de 17β estradiol (muy disminuido). El término menopausia para el público en general e incluso para muchos profesionales de la salud, se emplea como sinónimo de posmenopausia. La menopausia se considera prematura, cuando se presenta antes de los 40 años; puede ser consecutiva a trastornos genéticos, autoinmunes y a procedimientos médicos (cirugía, radioterapia, quimioterapia); esta última también se identifica como inducida.⁽³⁾

Posmenopausia y Manifestaciones Clínicas. Corresponde a la etapa iniciada a partir de la última menstruación, ya sea por menopausia natural o precoz. La clasificación STRAW⁽²⁾ (fig 1) la divide en temprana que corresponde a los primeros cinco años posteriores a la menopausia y tardía que se inicia al finalizar el periodo anterior y comprende todo el tiempo de vida restante.

Las principales manifestaciones clínicas de la posmenopausia pueden dividirse en:

- **Tempranas.** Los bochornos pertenecientes al síndrome vasomotor, son los síntomas característicos de esta etapa (cuadro 1); hasta 75% de las mujeres los consideran como una molestia significativa y en promedio 20% los conceptúan como intolerables.⁽⁴⁾ Se presentan con mayor frecuencia por seis meses a dos años, pero en porcentajes variables persisten por más tiempo. Los bochornos con frecuencia se asocian a manifestaciones psicósomáticas; entre ellas fatiga, irritabilidad, cefalea, trastornos del sueño y cambios afectivos como depresión o ansiedad.^(5,6) Otros síntomas y signos tempranos de la posmenopausia son artralgias y mialgias, así como hipotrofia y atrofia vaginal, la cual se asocia a resequeidad, dispareunia y deseo sexual hipoactivo (cuadro 1).

Cuadro 1. Escala para Evaluar Manifestaciones Menopáusicas

Síntomas	Subclasificación		
	Manifestaciones Somáticas	Manifestaciones Menopáusicas Mayores	Aspectos Mentales
1. Bochornos, sudoración	●	●	
2. Palpitaciones, taquicardia	●		
3. Trastornos del sueño	●		
4. Conducta depresiva		●	●
5. Labilidad emocional			●
6. Fatiga física y mental, desconcentración			●
7. Deseo sexual hipoactivo			●
8. Polaquiuria, incontinencia urinaria	●		
9. Resequeidad vaginal, dispareunia	●	●	
10. Artralgias y mialgias	●	●	

Adaptado de ref 5

- **Tardías.** Incluyen la osteoporosis, así como procesos cardiovasculares, enfermedades demenciales como la de Alzheimer y diversos padecimientos crónico degenerativos, incluyendo neoplasias malignas y trastornos neuromusculares; entre otros.

Perimenopausia. Periodo comprendido desde el inicio de los eventos biológicos, endocrinológicos, clínicos y psicológicos que preceden a la menopausia, hasta la terminación del primer año después de la misma.⁽⁷⁾ Según STRAW⁽²⁾ (fig 1), la perimenopausia incluye dos fases; la primera se inicia con las manifestaciones correspondientes a la transición a la menopausia; la segunda fase de la perimenopausia, de acuerdo a esta clasificación corresponde al primer año posterior a la presentación de la menopausia.

Otros Términos

Climaterio. Aunque en algunos países, el concepto climaterio tiende a desaparecer dentro de la terminología empleada en publicaciones científicas^(2,3), en otros incluyendo México continúa vigente. Corresponde a la transición de la etapa reproductiva a la no reproductiva; se inicia después de los 40 años de edad y comprende hasta la vejez. También se le ha denominado como temprano al previo a la menopausia y tardío a toda la época posterior a esta fecha. STRAW⁽²⁾ sugiere que el término climaterio, se intercambie por perimenopausia, siendo un concepto que lo limita a pocos años, pero que tiende a adoptarse.

Síndrome climatérico. Conjunto de signos y síntomas que se presentan en la perimenopausia y posmenopausia, como consecuencia de la declinación o cese de la función ovárica que conlleva a un estado de hipoestrogenismo.⁽⁷⁾

Geripausia. Es un término que se empieza a usar para destacar la etapa final de la posmenopausia. Se divide en temprana de los 65 a los 84 años de edad y tardía a partir de los 85. Este periodo de la vida femenina es una fase importante, sobre todo por las diferencias fisiológicas y la patología contrastante con la de personas jóvenes, y también porque el mayor crecimiento poblacional, tiende hacia la fase de geripausia tardía.⁽⁸⁾ ❖

Opciones de manejo de las Manifestaciones Posmenopáusicas

Las manifestaciones posmenopáusicas son de aparición variable; incluso algunas mujeres cursan asintomáticas parte de esta etapa. Sin embargo, quienes presentan síndrome vasomotor moderado o severo, trastornos del sueño asociados al mismo, cambios afectivos como depresión y angustia, así como resequedad vaginal asociada a dispareunia y a deseo sexual hipoactivo, entre otros síntomas tempranos, al igual que la mayoría con manifestaciones tardías, requieren apoyo médico, con el empleo de medidas eficaces y con los menores riesgos posibles.

Los recursos para manejar la sintomatología temprana de la posmenopausia pueden ser:

1. Hormonales. Desde hace varias décadas la terapia hormonal (TH), a base de estrógenos y progestágenos (TEP) si la mujer conserva el útero y estrógenos (TE) como monoterapia en casos de pacientes histerectomizadas, se constituyó en el manejo de elección para muchas mujeres. El surgimiento de varios estudios y subestudios publicados a partir de julio de 2002,⁽⁹⁾ incrementaron sustancialmente las controversias sobre el empleo de TH, al asociar TEP de una manera discreta pero significativa, con incremento del riesgo de cáncer de mama, coronariopatías, accidente vascular cerebral y embolismo pulmonar, lo que ha motivado que la aceptación por médicos y pacientes para la TH sea variable; incluso en algunos países con o sin justificación, actualmente se puede considerar su uso como muy bajo.

2. No hormonales

- Estilo de vida saludable. Incluye aspectos nutricionales adecuados, ejercicio físico regular y el evitar adicciones tan dañinas como el tabaquismo y otras.
- Otros fármacos. Se han empleado, sobre todo para control del síndrome vasomotor: antidepresivos, anticonvulsivantes, antihipertensivos, antiarrítmicos y antagonistas dopaminérgicos, con resultados variables y en la mayoría de las veces con efectos secundarios significativos. Para manejo de manifestaciones tardías de la posmenopausia, hay múltiples fármacos de utilidad comprobada.
- Productos Naturales. A continuación se hacen consideraciones sobre aspectos generales de estos recursos; posteriormente se abordará *Cimicifuga racemosa*, que es uno de los productos más empleados, en el control de las manifestaciones tempranas de la posmenopausia.

Terapia No Hormonal de Origen Natural

Generalidades

La demanda por la mujer de los recursos identificados como naturales y en particular de los obtenidos de plantas, es cada vez mayor y más aún en la peri y posmenopausia. Hay diversos factores que lo explican, entre ellos cuando la TH no tiene indicación, está contraindicada, genera intolerancia, requiere complementarse, o se toman en consideración los resultados de estudios sobre valoración hormonal como WHI, HERS y MWS,⁽⁹⁻¹¹⁾ pero sobre todo, porque la TH con frecuencia no es aceptada por las pacientes. El consumo de los productos de origen herbolarios se ha ido incrementando a nivel mundial; principalmente por automedicación. Lo importante es que sea el médico quien seleccione y prescriba los productos que se han investigado con estudios estadísticamente significativos, cuya preparación sea realizada bajo los estándares internacionales, manufacturados y distribuidos por compañías farmacéuticas acreditadas. Considerando además, que para el uso de los productos naturales deben tomarse en cuenta como para cualquier otro recurso terapéutico: indicaciones, contraindicaciones, posología, interacciones medicamentosas, así como conocer sus posibles riesgos.

Desde hace tiempo, se han empleado diversas plantas para manejo de síntomas menopáusicos; algunas de las más populares son: dong quai (*Angelica sinensis*), ginseng (*Panax ginseng*), kava (*Piper methysticum*), aceite de prímula (*Oenothera biennis*), extractos de soya (*Glycine max*) y trébol rojo (*Trifolium pratense*);^(12,13) y aunque cada uno de estos productos herbolarios, puede tener diferentes tipos de aplicación en ciertas manifestaciones clínicas, para la mayoría de ellos, su utilidad es limitada en lo concerniente al control de los síntomas menopáusicos. La planta que ha sido ampliamente investigada y ha demostrado brindar mejores resultados para manejo de bochornos y algunas manifestaciones relacionadas, es el cohosh negro (*Cimicifuga racemosa*). ❖

Cimicifuga Racemosa (CR)

Esta planta perenne originaria del este de EUA; pertenece a la familia ranunculaceae y también se le identifica como cohosh negro o black cohosh. Según algunos criterios, la denominación más adecuada es *actea racemosa*. Dentro de los sistemas terapéuticos herbolarios, inicialmente fue utilizada por la medicina de los indios norteamericanos y posteriormente por diversas culturas. Desde hace varias décadas, tanto en Europa como en el Continente Americano, ha demostrado utilidad como un recurso de origen natural para control del síndrome vasomotor y otros síntomas asociados.⁽¹³⁾

Componentes

Los principales componentes que le han sido identificados a CR, son:

- Triterpenglicósidos.⁽¹⁴⁾ (cuadro 2)
- Polifenoles.⁽¹⁵⁾ (cuadro 2)
- Recientemente se le han reconocido dos glicósidos denominados neocimicigenósidos A y B⁽¹⁶⁾ y un nuevo alcaloide guanidínico denominado cimipronidina;⁽¹⁷⁾ así como *actealactona*, que es un lignano.⁽¹⁵⁾
- En algunas variantes de CR, se han llegado a encontrar isoflavonas del tipo de la formonnetina.⁽¹⁸⁾ Mientras que en extractos isopropanólicos o en los etanólicos, no se han encontrado.⁽¹⁹⁾

Cuadro 2. Triterpenglicósidos y Polifenoles de Cimicifuga Racemosa

Triterpenglicósidos	Polifenoles
Cimigenol-3-O-beta-D-xilopranósido	Ácido protocatechuico
12beta-acetoxicimigenol-3-O-beta-D-xilopranósido (cimirazemósido)	Protocatechualdehido
Acetina y 27-deoxiacetina	Ácido p-coumárico
23-O-acetilshengmanol 3-O-beta-D-xilopranósido	Ácido caféico
Foetidinol-3-O-beta-xilósido	Metil cafeato
Cimicifugósido H-1 y Cimicifugósido H-2	Ácido ferúlico
25-O-metilcimigenol xilósido y 25-acetilcimigenol xilósido	Ferulato-1-metil ester
21-hidroximimigenol-3-O-beta-D-xilopiranósido	Ácido isoferúlico
24-epi-7,8-didehidrocimigenol-3-xilósido	1-isoferuloil-beta-d-glucopiranósido
Cimifugina	Ácido fukínolico
Cimidahurina y Cimidahurinina	Ácidos cimicifúgico A, B, D-F y G

Adaptado de refs 14 y 15

Variantes

Hay diversos extractos de esta planta, pero muchos se obtienen de su forma silvestre. Únicamente unos cuantos, entre ellos el identificado como CR BNO 1055 (Mensifem®) son generados a través de cultivos comerciales, cuyo principal objetivo es la estandarización homogénea del fitofármaco.⁽²⁰⁾ Asimismo, este extracto de CR es uno de los más investigados tanto desde el punto de vista preclínico como clínico, habiendo demostrado varios efectos terapéuticos. ✨

Extracto Estandarizado CR BNO 1055 (Mensifem®)

Corresponde al extracto seco estandarizado etanol/acuoso (58% vol/vol) obtenido del rizoma de cimicifuga racemosa.^(4,5) Su preparación se inicia con el desarrollo de esta planta a través de un proceso de germinación natural, el cual es uno de los factores importantes con miras a un cultivo exitoso. Los cultivos de rizomas (tallos subterráneos) y raíces de CR con propósitos medicinales, se realizan principalmente en otoño y primavera y se considera que la mejor calidad de extracto en el contenido, aunque no en la cantidad de triterpenglicósidos y ácidos fenólicos (cuadro 2), se tiene en otoño. Otros aspectos que intervienen en la calidad de este producto son la fuente de las semillas, las condiciones del cultivo, el tiempo de cosecha y el proceso postcosecha. En este contexto, la diferencia de los efectos de cada variante de extractos de CR, son consecuencia de las características del material cosechado que permite su estandarización, combinado con el proceso de manufactura y en particular del procedimiento de extracción; todo lo cual determina que los estudios farmacológicos y clínicos de un extracto de CR, no sean extrapolables a otros, aunque sean generados a partir de la misma planta.⁽²⁰⁾

Obtención del Extracto

Para la obtención de CR BNO 1055 (Mensifem®), los rizomas de CR son extractados durante 48 horas con cinco veces la cantidad de 50% (m/m) de etanol acuoso, con una velocidad de percolación de 500 kg/h. Después de la filtración, el extracto es concentrado en vacío y evaporado hasta secarse a 100-140 mbar, de acuerdo a un proceso previamente patentado. La temperatura del producto no excede 40°C.⁽²⁰⁾

Mecanismo de Acción

Aún no está totalmente definido; inicialmente se consideró a CR exclusivamente como fitoestrógeno, pero en investigaciones más recientes, a semejanza de los moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERMs), se le han demostrado tanto acciones estrogénicas como antiestrogénicas, dependiendo del órgano blanco.⁽²¹⁾

El extracto CR BNO 1055 (Mensifem®) es capaz de desplazar radioactivamente el estradiol de origen humano, de los receptores citosólicos preparados en animales. Esto se ha considerado sugestivo de que ciertos compuestos de dicho extracto compiten con estradiol por algunas proteínas de unión y en consecuencia ejercen efectos estrogénicos por este mecanismo.^(19,21) En estudios in vitro se ha informado que el extracto CR BNO 1055 (Mensifem®) incluye compuestos estrogénicos, los cuales no son ligandos para los receptores estrogénicos (RE) alfa ni para los beta, sino para un posible subtipo de RE gamma.⁽¹⁹⁾ El extracto CR BNO 1055 (Mensifem®) tiene varios de los efectos benéficos del estradiol; en hipotálamo reduce la actividad del pulso generador de hormona liberadora de gonadotropinas hipofisarias, disminuyendo las concentraciones de hormona luteinizante, lo que explicaría en parte su efecto sobre bochornos.⁽²¹⁾ A esta misma variante también se le ha demostrado una moderada acción estrogénica sobre vagina.⁽²²⁾ Asimismo, en investigaciones recientes se le han encontrado efectos positivos sobre metabolismo óseo.⁽²³⁾

En otras publicaciones, empleando el extracto CR BNO 1055 (Mensifem®), se informó que no se observaron casos de hiperplasia endometrial en mujeres que la consumieron por un año.⁽⁴⁾ Por lo que se desprende que a nivel del útero este compuesto se comporta como antiestrógeno.

Por otra parte, experimentos que proveen evidencia directa por medio del ensayo de unión al ligando, correspondiente al receptor de dopamina tipo 2 (D2-LBA), determinaron que existe una interacción de CR BNO 1055 (Mensifem®) con este tipo de receptor de dopamina; lo que establece un efecto dopaminérgico para dicho extracto.^(19,21) Se ha publicado que algunas variantes de CR, contienen sustancias que se unen a receptores de serotonina, siendo este otro factor que puede contribuir a la reducción de bochornos.⁽²⁴⁾ Por lo que los resultados de CR BNO 1055 (Mensifem®) sobre manifestaciones menopáusicas pueden ser atribuidas a la actividad estrogénica como SERM, más una acción dopaminérgica; independientemente de que también se le ratifique actividad serotoninérgica.

En virtud de que extracto CR BNO 1055 (Mensifem®) tiene efecto estrogénico en unos sitios y antiestrogénico en otros, es sugestivo que este compuesto contiene una o más sustancias aún no identificadas con capacidad similar a los SERMs, lo que permitiría etiquetar al extracto CR BNO 1055 (Mensifem®) como un tipo especial de fitoSERM, con cierta actividad órgano-selectiva. En función de lo anterior, esta variante de

CR es considerada por varios autores como una alternativa a la terapia hormonal, para muchas pacientes con manifestaciones menopáusicas.⁽²¹⁾

Estudios Preclínicos

En una evaluación comparativa del extracto CR BNO 1055, con estrógenos y un antagonista dopaminérgico, se midió con un transmisor implantado subcutáneamente en el lado ventral de ratas castradas, la aparición de bochornos; identificándolos por un incremento rápido en la temperatura periférica. Se observó respuesta positiva a estrógenos y al antagonista dopaminérgico, pero esta manifestación vasomotora también disminuyó significativamente por efecto del extracto CR BNO 1055. En el mismo estudio con la prueba de suspensión del rabo, la cual es indicativa de actividad antidepresiva, se encontró reducción del periodo de inmovilidad después de administrar imipramina y lo mismo sucedió con el extracto de cimicifuga. Concluyéndose que estos hallazgos en animales experimentales, coinciden con los informados en humanos, con respecto a disminución de bochornos y de manera indirecta de la actividad antidepresiva.⁽²⁵⁾

En un estudio para evaluar tanto efectos osteoprotectores como su influencia en tejido graso, a ratas ooforectomizadas se les administró extracto CR BNO 1055 por un periodo de tres meses; otro grupo recibió estradiol. En ambos grupos se redujo de manera significativa la pérdida de densidad ósea en tibia y disminuyeron los marcadores bioquímicos de remodelado óseo (MBRO); asimismo, el depósito de grasa pretibial y las concentraciones de leptina también bajaron, concluyéndose que el extracto CR BNO 1055 ejerce efectos estrogénicos en hueso, particularmente en osteoblastos, así como también en tejido graso, pero no en el útero de ratas ooforectomizadas, ya que a diferencia de lo observado con estrógenos, con el extracto de CR no se modificó el peso de este órgano.⁽²³⁾

En otra investigación realizada en ratas ooforectomizadas, después de la administración de estradiol o testosterona o extracto de CR BNO 1055, se concluyó que los efectos de estradiol y de CR BNO 1055 medidos por tomografía computada cuantitativa en la metafisis de la tibia, comparados con los de testosterona, fueron diferentes; ya que este extracto de CR y el estradiol, pero no testosterona, incrementaron la estabilidad ósea y por otra parte también disminuyeron la acumulación grasa. Concluyéndose que el extracto CR BNO 1055, tuvo moderado efecto antiosteoporótico y lipolítico, lo cual puede orientar a su posible utilidad en la prevención clínica de osteoporosis.⁽²⁶⁾

En otro estudio preclínico, ratas machos fueron divididos en dos grupos; al grupo 1 se le administraron alimentos que contenían testosterona y al grupo 2 se agregó a la testosterona, CR BNO 1055 o finasterida (inhibidor del crecimiento tumoral prostático). En los resultados se observó que los animales del grupo 1, incrementaron tres a cinco veces el peso de próstata y de vesículas seminales, mientras que en el grupo 2, esta proliferación fue inhibida de manera similar con finasterida o con CR BNO 1055; asimismo, en este grupo las concentraciones de 5 -dihidrotestosterona, fueron inhibidas en los extractos de tejido prostático por ambos compuestos; los cuales también en vesículas seminales inhibieron el receptor para andrógenos y la expresión del gene del factor insulinoide tipo 1. Concluyéndose que el extracto CR BNO 1055, contiene uno o más inhibidores de 5 -reductasa, previniendo la conversión de testosterona a 5 -dihidrotestosterona, que es el andrógeno activo en próstata y en vesículas seminales.⁽²⁷⁾

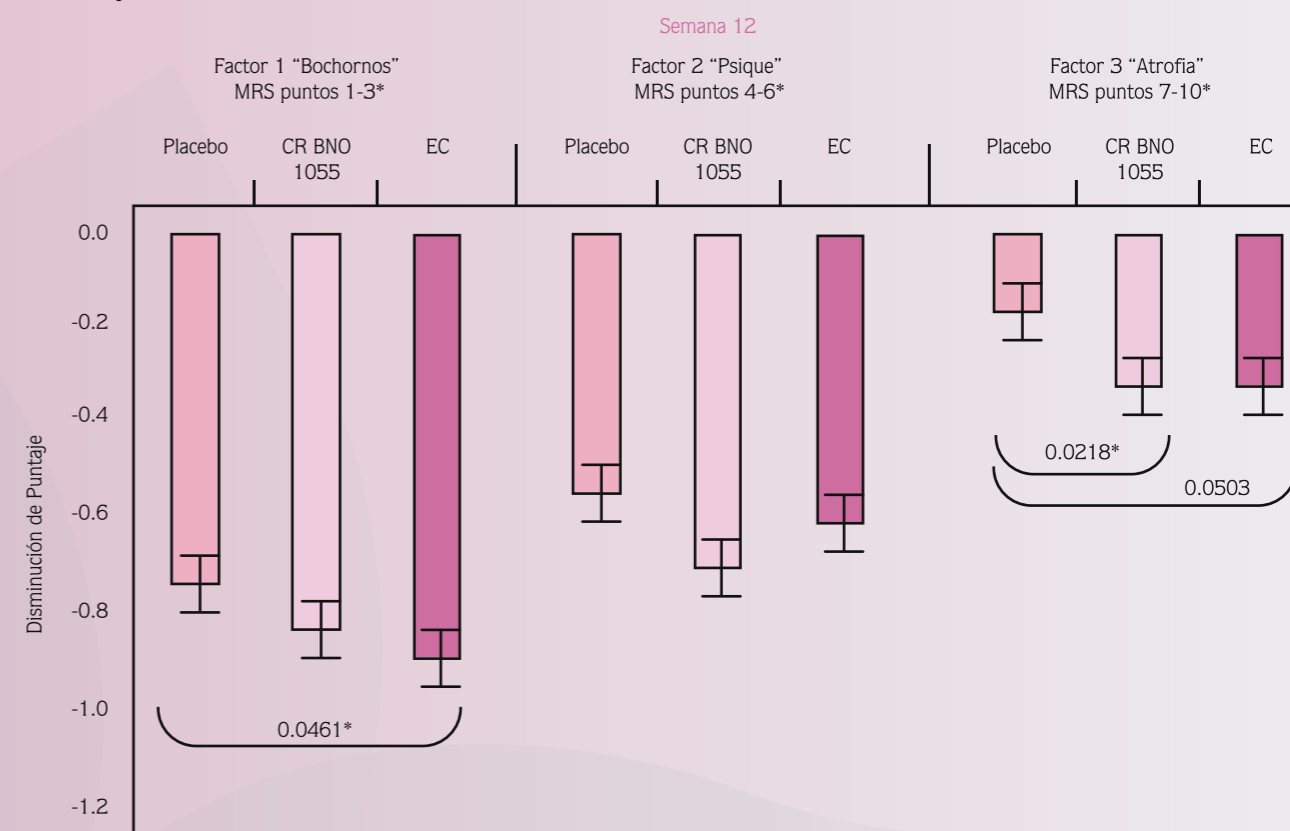
En otro informe en el que se presentaron resultados de la evaluación en modelos animales de cáncer de próstata, se concluyó que compuestos del extracto CR BNO 1055 inhiben el desarrollo tumoral, así como la proliferación, después de la inoculación de células LNCaP, derivadas de cáncer prostático humano.⁽²⁸⁾

Experiencia Clínica

Durante el curso de 40 años, cimicifuga racemosa ha sido la planta más estudiada para control de síntomas menopáusicos. A continuación se sintetizan algunos de los informes más relevantes con respecto a la investigación clínica del extracto CR BNO 1055 (Mensifem®).

En un estudio doble ciego, aleatorizado y multicéntrico, en 62 pacientes posmenopáusicas se evaluaron durante tres meses, los efectos sobre síntomas menopáusicos, metabolismo óseo y endometrio, del extracto CR BNO 1055 (Mensifem®) a la dosis de 40 mg por día, en forma comparativa con estrógenos conjugados (EC) 0.6 mg o placebo; encontrándose que el extracto de CR mostró acciones equipotentes a EC y superiores a placebo, en la reducción de varias manifestaciones menopáusicas (fig 2, cuadro 1). Ambas preparaciones, también propiciaron acciones benéficas en el metabolismo óseo, identificadas a través de marcadores bio-

Figura 2. Efectos de CR BNO 1055, Estrógenos Conjugados y Placebo sobre Escala de Síntomas Menopáusicos



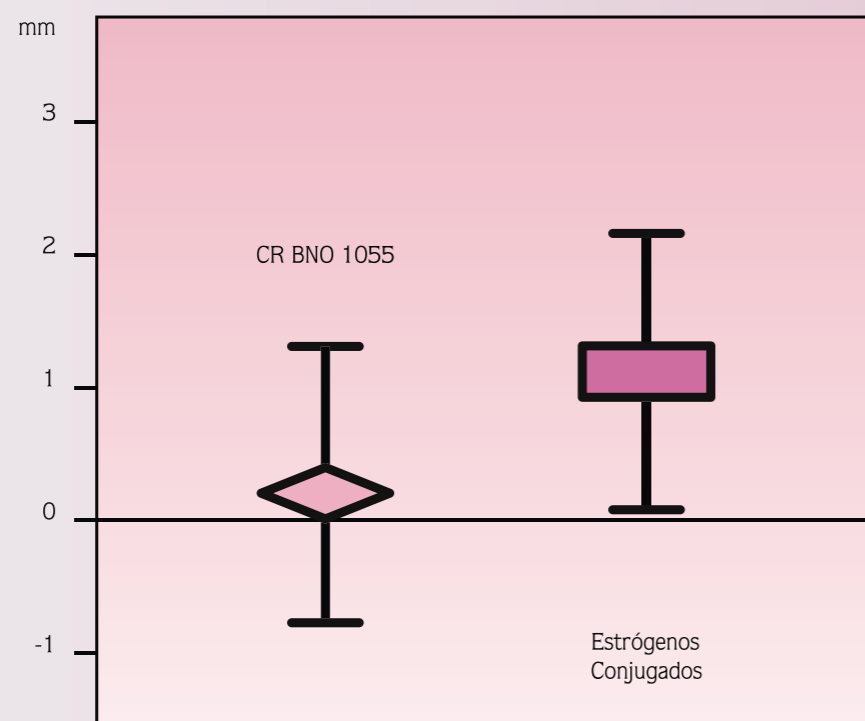
Adaptado de ref 29

MRS: Escala de Síntomas Menopáusicos

* Ver Cuadro 1

químicos séricos. El endometrio se engrosó en quienes recibieron estrógenos, mientras que en las pacientes a las que se les administró CR BNO 1055 (Mensifem®), no hubo cambios significativos en esta área (fig 3), pero si incrementaron discretamente las células superficiales vaginales. Concluyéndose que tanto los estrógenos como el extracto de CR, controlan bochornos y tienen efectos positivos sobre MBRO, por lo que los autores consideran que el extracto CR BNO 1055 contiene sustancias con actividad moduladora selectiva de receptores estrogénicos, a través de la cual brindan efectos positivos sobre hipotálamo, hueso y vagina, pero sin ejercer acciones uterotróficas.⁽²⁹⁾

Figura 3. Grosor Endometrial después de la Administración de CR BNO1055 y Estrógenos Conjugados*



Adaptado de ref 29

* por 12 semanas

En un estudio abierto y aleatorizado, se incluyeron 136 pacientes de 32 a 52 años de edad con antecedente de cáncer mamario, tratadas con mastectomía total o segmentaria, radioterapia y quimioterapia adyuvante; las cuales fueron divididas en dos grupos; el primero recibió tamoxifeno de la manera habitual y al segundo grupo se le agregaron 20 mg diarios de extracto CR BNO 1055 (Mensifem®). Ambos grupos se siguieron durante un año con evaluaciones bimestrales, registrando el número e intensidad de los bochornos. Cerca de la mitad de las pacientes que recibieron el extracto de cimicifuga, estaban libres de bochornos y 24.4% continuaban presentándolos; mientras que en el grupo que no recibió CR, 73.9% los siguió refiriendo de intensidad severa (cuadro 3). Concluyéndose que con el empleo de tamoxifeno como terapia adyuvante en sobrevivientes de cáncer mamario, las manifestaciones vasomotoras, son la principal reacción adversa, pero que combinándolo con extracto CR BNO 1055, hubo una reducción satisfactoria en el número e intensidad de bochornos.⁽⁶⁾

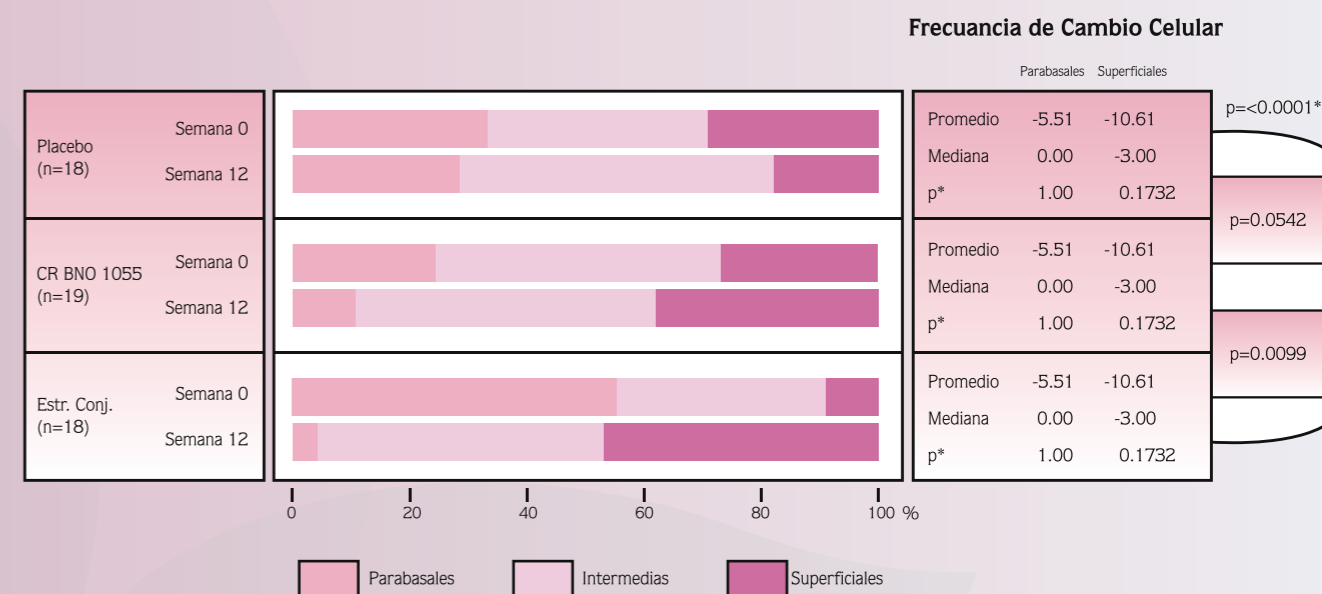
Cuadro 3. CR BNO 1055 en Pacientes con Bochornos por Tamoxifeno

Bochornos	Tamoxifeno (n=46)	Tamoxifeno + CRBNO1055 (n=90)
Severos	34 (73.9%)	22 (24.4%)
Moderados	12 (26.1%)	26 (28.9%)
Ninguno	-	42 (46.7%)

Adaptado de ref 6

En un estudio doble ciego, a 62 mujeres posmenopáusicas se les administraron durante un año, 40 mg diarios del extracto CR BNO 1055 (Mensifem®) comparándolo con 0.6 de EC o placebo. Se evaluaron efectos sobre MBRO, FSH, LH, globulina transportadora de hormonas sexuales, triglicéridos, colesterol total, lipoproteínas de alta y baja densidad, así como otros parámetros bioquímicos séricos, que incluían enzimas hepáticas. Los resultados obtenidos a través de MBRO, determinaron que el extracto de CR estimuló la actividad osteoblástica, mientras que los EC inhibieron la actividad osteoclástica. La acción estrogénica de CR sobre mucosa vaginal fue moderada, comparada con la observada con EC (fig 4). Los autores concluyeron que CR BNO 1055 (Mensifem®) tiene efectos benéficos sobre remodelado óseo, con cierta acción vaginotrófica, siendo además bien tolerado y sin repercusiones significativas en marcadores de coagulación y en enzimas hepáticas séricas.⁽²²⁾

Figura 4. Citología Vaginal en Pacientes Tratadas con CR BNO 1055, Estrógenos Conjugados o Placebo



Adaptado de ref 22

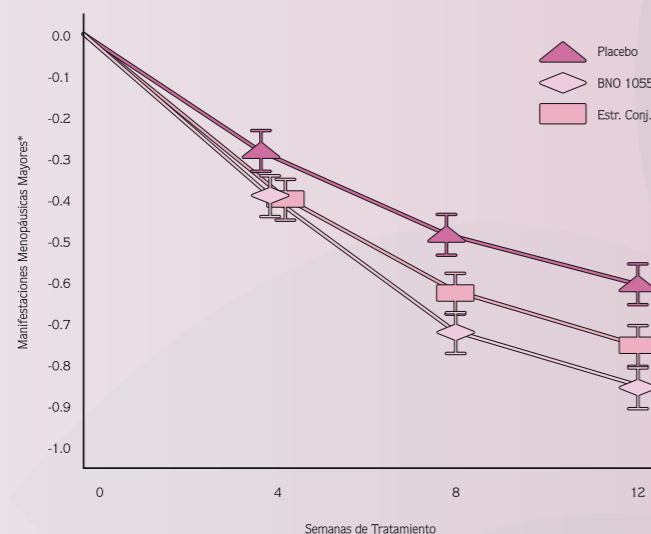
En un estudio prospectivo abierto, multinacional y multicéntrico, se evaluaron 400 mujeres posmenopáusicas con síntomas de hipoestrogenismo, a las cuales se les administró durante 52 semanas extracto CR BNO 1055 (Mensifem®), a dosis de 40 mg por día, con el objetivo de investigar por ultrasonido pélvico transvaginal y biopsia, los cambios endometriales condicionados por este fitofármaco. Al término del estudio, no se encontraron cambios significativos en el grosor del endometrio, ni casos de hiperplasia o de cáncer. Colateralmente se observó una marcada disminución en la intensidad de los síntomas vasomotores. El porcentaje de abandono fue menor al 10% y la tolerabilidad fue buena. En esta evaluación, se concluyó que el extracto CR BNO 1055 (Mensifem®) es una alternativa confiable para controlar manifestaciones menopáusicas.⁽⁴⁾

En un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, a 95 mujeres posmenopáusicas con manifestaciones de deficiencia estrogénica, se les administraron EC 0.6 mg por día, ó 40 mg diarios de CR BNO 1055 (Mensifem®), con el objetivo de evaluar la eficacia y tolerabilidad de este compuesto. En los resultados establecidos a través de una escala para calificar síntomas menopáusicos (cuadro 1), se informó que tanto los EC como el extracto CR BNO 1055 (Mensifem®) mostraron efectos equipotenciales para control de bochornos y mejoría de la calidad del sueño (fig 5). La tolerabilidad del producto CR BNO 1055 (Mensifem®) fue buena, concluyéndose que representa un tratamiento alternativo para estas manifestaciones de la menopausia.⁽⁵⁾

Aplicaciones Clínicas en Pacientes Menopáusicas

En función de la experiencia clínica, la principal aplicación del extracto CR BNO 1055 (Mensifem®), es como coadyuvante en el manejo de síntomas peri y posmenopáusicos, asociados al desequilibrio hormonal de estas etapas; entre ellos: bochornos, sudoración, trastornos del sueño, fatiga, falta de concentración, conducta depresiva, ansiedad y labilidad emocional.^(5,6,22,29,30) La Comisión E de Alemania, recomienda el uso de CR para control de síntomas menopáusicos neurovegetativos hasta por seis meses, y añade dentro de sus posibles usos tensión premenstrual y dismenorrea.⁽³¹⁾

Figura 5. Efectos de CR BNO 1055, Estrógenos Conjugados y Placebo sobre Manifestaciones Menopáusicas Mayores*



Adaptado de ref 5

* Ver cuadro 1

Presentación y Dosis

CR BNO 1055 (Mensifem®), se presenta en tabletas de 20 mg, las cuales se administran dos veces al día. Las pacientes deben estar informadas que pueden pasar en promedio dos semanas para percibir efectos. Su administración por más de seis meses, debe evaluarse en forma individual.

Efectos Secundarios

A dosis terapéuticas eventualmente produce cefalea frontal, así como molestias abdominales y diarrea por intolerancia a la lactosa, contenida en este fitofármaco.⁽³²⁾ En años recientes han surgido comunicaciones esporádicas^(33,34) sobre cierta capacidad hepatotóxica de algunas variantes de cohosh negro. Sin embargo, con la administración a nivel internacional de tres millones de tratamientos (considerados a tres meses) y equivalentes a 280 millones de dosis diarias del extracto de CR BNO 1055 (Mensifem®), no se ha presentado una sospecha razonable de que este compuesto produzca daño hepático.⁽³⁵⁾ A pesar de ello la inclusión de una advertencia sobre eventual daño hepático, en la información al paciente y en el sumario de indicaciones para prescribir, está en fase de implementación.⁽³⁵⁾

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Mujeres embarazadas o lactando, así como pacientes con antecedente de neoplasias estrógeno-dependientes.⁽³²⁾ Como todo producto administrado por vía oral con primer paso hepático, es conveniente no administrarlo en quienes tengan alteración en pruebas funcionales hepáticas o manifestaciones clínicas o antecedentes de patología en este órgano.

Interacciones Medicamentosas

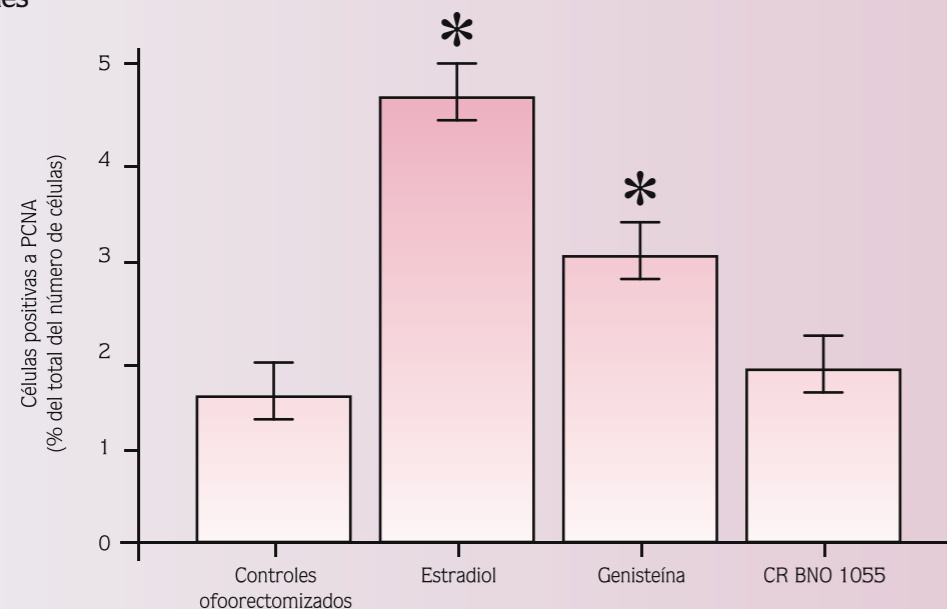
En principio no se han informado interacciones entre CR y fármacos de prescripción.^(13,36)

Perspectivas del Extracto CR BNO 1055

La investigación sobre este compuesto es permanente y por lo tanto son diversas sus perspectivas a corto y largo plazo. Se mencionarán algunas:

- Efecto SERM. Nuevas evaluaciones en curso, identificarán otros compuestos contenidos en el extracto CR BNO 1055, que permitan mayor comprensión del efecto SERM, atribuido a este fitofármaco; tanto desde el punto de vista estrogénico como antiestrogénico. Por ejemplo, respecto a este último, los resultados de algunos estudios preclínicos en modelos animales, sobre la relación extracto CR BNO 1055-glándula mamaria, han sido favorables. En una de esas investigaciones, con la administración tanto de estrógenos como de la isoflavona genisteína, hubo estimulación del crecimiento lóbulo-alveolar, así como de la expresión de la proteína del antígeno nuclear proliferativo celular (PCNA), pero este efecto no se presentó con el uso del extracto CR BNO 1055 (fig 6).⁽³⁷⁾ Por otra parte, hay experiencia clínica con extractos de CR, que sugiere que este compuesto no incrementa el riesgo para desarrollar cáncer mamario.⁽²¹⁾ Publicaciones futuras, continuarán analizando lo que parece ser una de las acciones antiestrogénicas de este compuesto.⁽³⁷⁾
- Metabolismo óseo. Las investigaciones preclínicas y clínicas, que se han publicado, informan efectos positivos sobre hueso. Estudios futuros, permitirán tener mayor información, para ratificar al extracto CR BNO 1055 como osteoprotector.

Figura 6. Efectos de Estradiol, Genisteína y CR BNO 1055 sobre Expresión de Proteína PCNA* en Mamas de Modelos Animales



Adaptado de ref 37

* PCNA: Antígeno Nuclear de Células Proliferativas

- Atrofia vaginal. Como se ha mencionado, este extracto de CR tiene efecto vaginotrófico discreto. Sus perspectivas al respecto son favorables, más aún si se considera su manejo ya sea como monoterapia o combinado con humectantes vaginales no hormonales.
- Cáncer de próstata: las perspectivas sobre esta neoplasia son interesantes, por la posibilidad de que llegue a confirmarse que el extracto CR BNO 1055, pueda tener un lugar en la prevención y tratamiento del cáncer prostático.

Finalmente el extracto CR BNO 1055 reúne características particulares que justifican indicarlo en pacientes con diversos tipos de manifestaciones posmenopáusicas tempranas. Actualmente se continúa investigando para determinar con mayor precisión otras aplicaciones y efectos específicos. ✿

Información para Prescribir

Mensifem®

Tabletas

(Extracto de Cimicifuga racemosa BNO 1055)

Forma Farmacéutica y Formulación:

Cada tableta contiene:

Extracto seco de rizoma de cimicifuga racemosa..... 20 mg

Excipiente, c.b.p. 1 tableta

Indicaciones Terapéuticas: Mensifem®

Coadyuvante en el manejo de síntomas peri y posmenopáusicos como bochornos, sudoración, trastornos del sueño, fatiga, falta de concentración, conductas depresivas y labilidad emocional, asociados al desequilibrio hormonal de estas etapas.

Farmacocinética y Farmacodinamia: a semejanza de los moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERMs) y dependiendo del órgano blanco, a CR BNO 1055 (Mensifem®) se le han demostrado tanto actividad estrogénica como antiestrogénica. Diversos estudios clínicos y preclínicos, han informado que este compuesto, tiene efectos positivos sobre bochornos y otras manifestaciones menopáusicas asociadas. En estudios in vitro, se demostró que en el extracto CR BNO 1055 (Mensifem®) están incluidos compuestos estrogénicos, los cuales no son ligandos para los receptores estrogénicos (RE) alfa ni para los beta, sino para un posible subtipo de RE gamma, lo que en parte explicaría que el extracto CR BNO 1055 (Mensifem®) al actuar sobre RE hipotalámicos reduzca la actividad del pulso generador de hormona liberadora de gonadotropinas hipofisarias y como consecuencia disminuyan las concentraciones de hormona luteinizante y los síntomas vasomotores. Se ha establecido cierta capacidad dopaminérgica en CR BNO 1055 (Mensifem®); asimismo, algunos extractos de CR, contienen sustancias que se unen a receptores de serotonina, siendo estos otros factores que pueden contribuir a la reducción de bochornos. Por lo que los resultados sobre manifestaciones menopáusicas de este compuesto, son atribuidos en parte a la actividad estrogénica como fitoSERM más una acción dopaminérgica; independientemente de que se le ratifique capacidad serotoninérgica u otros efectos. A CR BNO 1055 (Mensifem®), también se le comprobó acción estrogénica moderada sobre vagina. Asimismo, se le han encontrado repercusiones positivas sobre metabolismo óseo.

Respecto a endometrio, no se observaron casos de hiperplasia en mujeres que lo consumieron por un año. Estudios preclínicos con CR BNO 1055 (Mensifem®), y clínicos con otros extractos de esta planta, parecen sugerir que no incrementa el riesgo de cáncer mamario; por lo que se desprende que a ambos niveles, este extracto pudiera comportarse como antiestrógeno.

Los efectos de Mensifem® no son inmediatos y comienzan a ser aparentes después de un periodo de tratamiento de aproximadamente dos semanas.

Contraindicaciones: hipersensibilidad a los compuestos de la fórmula, embarazo, lactancia y antecedente de tumores estrógeno-dependientes. Pacientes con alteración en pruebas funcionales hepáticas o con manifestaciones clínicas o patología en hígado.

Precauciones Generales: en todos los casos de sangrado vaginal posmenopáusico no explicable, se debe consultar al médico.

Restricciones de Uso Durante el Embarazo y la Lactancia: aunque no se han demostrado efectos mutagénicos, teratogénicos ni sobre la fertilidad, este producto no debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia.

Reacciones Secundarias y Adversas: se han reportado ocasionalmente cefalea, así como molestias abdominales y diarrea por intolerancia a la lactosa contenida en el medicamento. Para algunas variantes de cimicifuga racemosa, se han informado casos esporádicos de hepatotoxicidad.

Interacciones Medicamentosas y de Otro Género: no se han identificado, hasta ahora.

Alteraciones en los Resultados de Pruebas de Laboratorio: no se han reportado.

Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis: no se han informado.

Dosis y Vía de Administración: oral.

Se recomienda tomar una tableta recubierta dos veces al día, de preferencia una por la mañana y otra por la noche. No se sugiere usarlo por más de seis meses sin supervisión médica.

Manifestaciones y Manejo de la Sobredosificación o Ingesta Accidental: en caso de presentarse se recomienda lavado gástrico y medidas generales de soporte.

Presentaciones: caja con 30 y 60 tabletas recubiertas.

Recomendaciones sobre Almacenamiento: consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco.

Leyendas de Protección: Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. No se administre durante la lactancia y el embarazo.

Hecho en Alemania por:

Bionorica AG

Acondicionando y distribuido en México por:

Siegfried Rhein, S. A. de C. V.

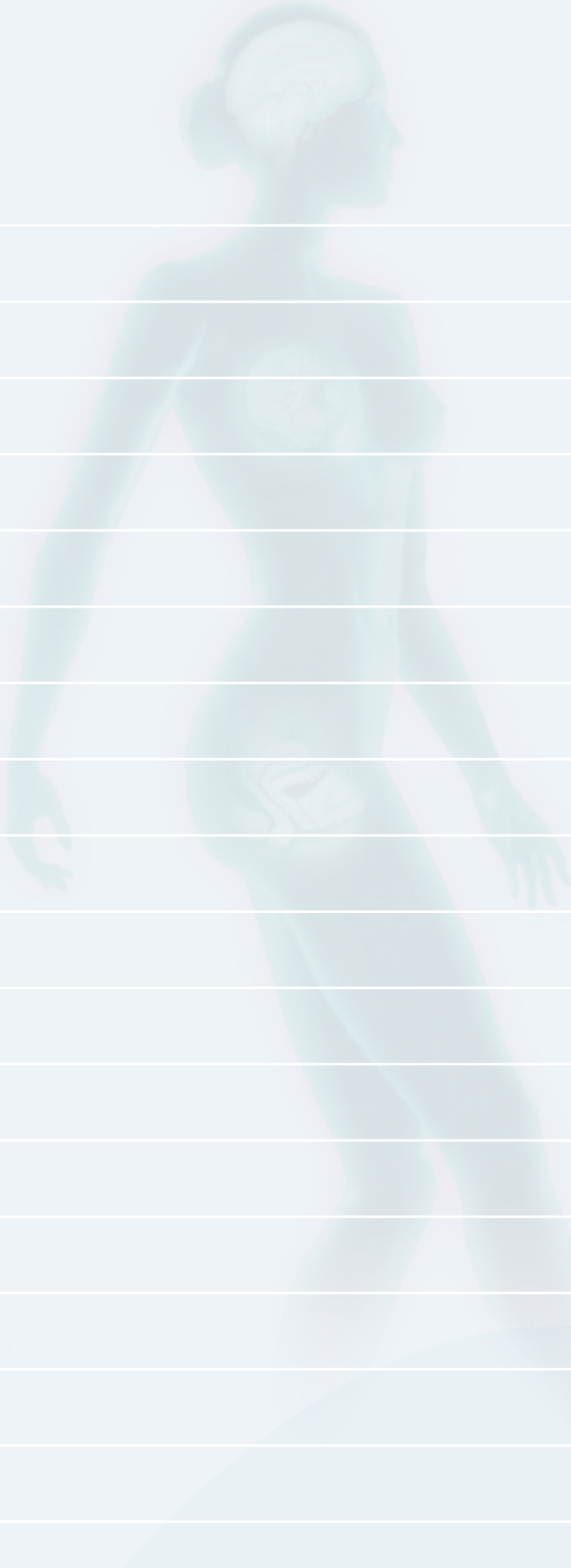
Reg. Num: 047P97 S.S.A.

Clave IPP: BPAR - 113831 / RM2002

Bibliografía

1. INEGI. Población femenina. Censo de Población y Vivienda 2005. México.
2. Soules MR, Sherman S, Parrot E, et al. Executive summary: stages of reproductive medicine workshop (STRAW). *Menopause* 2001;8:402-407.
3. NAMS. *Menopause Practice: A Clinician's Guide*. 2004.
4. Raus K, Brucker C, Gorkow Ch, et al. First-time proof of endometrial safety of the special black cohosh extract (actea or cimicifuga racemosa extract) CR BNO 1055. *Menopause* 2006; 13: 678-69.
5. Wuttke W, Raus K, Gorkow Ch. Efficacy and tolerability of the black cohosh (actea racemosa) ethanolic extract BNO 1055 on climacteric complaints: A double-blind, placebo- and conjugated estrogens-controlled study. *Maturitas* 2006;55S:S83-S91.
6. Hernández MG, Pluchino S. Cimicifuga racemosa for the treatment of hot flashes in women surviving breast cancer. *Maturitas* 2003;44 Suppl1:S59-S65.
7. Norma Oficial Mexicana NOM-035-SSA2-2002. Prevención y control de enfermedades en la perimenopausia y posmenopausia de la mujer: Criterios para brindar la atención médica. *Rev. Del Climaterio* 2004;8: 8-28.
8. Eskin BA, Troen BR. Geripause: A newly defined postmenopausal phase. *Menopause Management* 2004;13:12-17.
9. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004;291:1701-1712.
10. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes. During 6.8 years of hormone therapy. Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
11. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2003;362:419-27.
12. NAMS. Mother nature's treatments for hot flashes. *Menopause Flashes*. June 2006.
13. Geller SC, Studee L. Contemporary alternatives to plant estrogens for menopause. *Maturitas* 2006;55S:S3-S13.
14. Lai GF, Wang YF, Fan LM, et al. Triterpenoid glycoside from cimicifuga racemosa. *J Asian Nat Prod Res* 2005;7:695.
15. Nuntanakorn P, Jiang B, Einbond LS. Polyphenolic constituents of actea racemosa. *J Nat Prod* 2006;69:314-8.
16. Mimaki Y, Nadaoka I, Yasue M, et al. Neocimicigenosides A and B, cycloartane glycosides from the rhizomes of cimicifuga racemosa and their effects on CRF-stimulated ACTH secretion from AtT-20 cells. *N Nat Prod* 2006;69:829-32.
17. Fabricant DS, Nikolic D, Lankin DC, et al. Cimipronidina, a cyclic guanidine alkaloid from cimicifuga racemosa. *J Nat Prod* 2005; 68:1266-70.
18. Mills S, Bone K. Libro Principles and Practice of Phytotherapy. Ed Churchill Livingstone. P 304.UK, 2000.
19. Jarry H, Metten M, Splengler B, et al. In Vitro effects of the cimicifuga racemosa extract BNO 1055. *Maturitas* 2003;44:S31-S38.
20. Popp Schenk R, Abel G. Cultivation of cimicifuga racemosa (L.) nuttal and quality of CR extract BNO 1055. *Maturitas* 2003;44 suppl1:S1-S7.
21. Wuttke W, Jarry H, Becker T, et al. Phytoestrogens: endocrine disrupters or replacement for hormone replacement therapy. *Maturitas* 2003;44 suppl1:S9-S20.
22. Wuttke W, Gorkow C, Seidlova-Wuttke D. Effects of black cohosh (Cimicifuga racemosa) on bone turnover, vaginal mucosa, and various blood parameters in postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled, and conjugated estrogens-controlled study. *Menopause*. 2006;13:185-96.
23. Seidlova-Wuttke D, Jarry A, Becker T, et al. Pharmacology of cimicifuga racemosa extract BNO 1055 in rats: bone, fat and uterus. *Maturitas* 2003;44 suppl1:S39-S50.
24. Burdette JE, Liu J, Chen SN, et al. Black cohosh acts as a mixed competitive ligand and partial agonist of the serotonin receptor. *J Agric Food Chem* 2003;149:351-362.
25. Winterhoff H, Spengler B, Christoffel V, et al. Cimicifuga extract BNO 1055: reduction of hot flashes and hints on antidepressant activity. *Maturitas* 2003;44 suppl1:S51-S58.
26. Seidlova-Wuttke D, Stümer KM, Stümer EK, et al. Contrasting effects of estradiol, testosterone and the black cohosh extract on density, mechanical properties and expression of several genes in the metaphysis of the tibia and fat tissue of orchidectomized rats. *Maturitas* 2006;55 suppl1:S64-S74.
27. Seidlová-Wuttke D, Pitzel L, Thelen P, et al. Inhibition of 5 α -reductase in the rat prostate by cimicifuga racemosa. *Maturitas* 2006;55 suppl1:S75-S82.
28. Seidlova-Wuttke D, Thelen P, Wuttke W. Inhibitory effects of black cohosh (cimicifuga racemosa) extract on prostate cancer. *Planta Med* 2006;72:521-6.
29. Wuttke W, Seidlová-Wuttke D, Gorkow C. The cimicifuga preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas* 2003;44 suppl1:S67-S77.
30. Geller SE, Studee L. Botanical and dietary supplements for mood and anxiety in menopausal women. *Menopause* 2007;14:541-549.
31. Blumenthal M. Libro The Complete German Commission E Monographs. American Botanical Council;1998, p90.
32. Thomson. PLM. Mensifem. DEF 2003; p1810.
33. Cohen SM, O'Connor AM, Heat J, et al. Autoimmune hepatitis associated with the use of black cohosh: a case study. *Menopause*. 2004;11:575-7.
34. Levitsky J, Ali TA, Wisecaryer J, et al. Fulminant liver failure associated with the use of black cohosh. *Dig Dis Sci*. 2005;50:538-9.
35. Bionorica. Klimadynon. Comunicación informativa. Diciembre 4 de 2006.
36. NCCAM. Black cohosh. Herbs at a Glance. Mayo. 2006.
37. Wuttke W, Rimoldi G, Christoffel J, et al. Plant extracts for the treatment of menopausal women: safe?. *Maturitas* 2006;55 suppl1:S92-S100.

Notas





N.E. 07330010482894



CONCIENCIA POR LA VIDA
www.siegfried.com.mx

MENSIFEM[®]
cimicifuga racemosa

Monografía

de producto

