

Treating breast cancer patients with a black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) extract combined or not with St John's wort (*Hypericum perforatum*). (1)

Resumen.

Las pacientes con cáncer de mama en tratamiento adyuvante con antiestrógenos, pueden presentar importantes síntomas vasomotores y psicológicos como consecuencia de la acción antiestrogénica; por lo tanto, la adherencia al tratamiento podría verse comprometida.

Para determinar si estos síntomas pudieran tratarse con medicamentos herbales específicos, los autores revisan el perfil de riesgo-beneficio de un extracto estandarizado de *Cimicifuga racemosa* isopropanólico (iCR) REMIFEMIN® y una preparación de iCR en dosis más alta y en combinación fija con *Hypericum perforatum* (HP/iCR) REMIFEMIN PLUS®; esto en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama, tratadas o no con tamoxifeno (TMX) o con inhibidores de aromatasas.

La revisión se basa en una búsqueda sistemática de la literatura entre 1997 y abril de 2018, analizando tanto estudios clínicos con estos preparados en pacientes con cáncer de mama, como también datos experimentales sobre sus efectos biológicos: en modelos animales, en cultivos de células de cáncer de mama y en tejido humano de cáncer de mama; también evalúan estudios de su acción en las vías metabólicas de las terapias endocrinas adyuvantes antiestrogénicas.

Los autores concluyen que existe un perfil favorable de beneficio/riesgo de ambos medicamentos herbales, que podría ofrecer una opción terapéutica no hormonal para estas mujeres (1).

Comentario.

Es necesario tener conocimiento profundo de eficacia y seguridad de las opciones de tratamiento fitofarmacéutico para los síntomas climatéricos, más aún en mujeres en tratamiento por cáncer de mama.

El artículo analizado revisa Remifemin® (iCR) y Remifemim Plus® (HP/iCR), fitofarmacéuticos producidos en Alemania por Schaper & Brümmer GmbH– Co.KG, registrados, estandarizados, y con calidad de fabricación certificada (1).

El año 2012 se publicó una revisión sistemática Cochrane sobre diversos preparados de *Cimicifuga racemosa* (Black cohosh) en sintomatología climatérica, que concluyó que la evidencia era insuficiente como para apoyar su indicación (2).

Debido a esto, el 2013 se publicó una primera revisión sobre los extractos específicos iCR y HP/iCR, diferenciándolos de otros preparados de *Cimicifuga racemosa*; los autores concluyeron que existe eficacia significativa sobre los síntomas vasomotores y los síntomas psicotrónicos climatéricos (3). Sin embargo, para ello se basaron en 9 estudios clínicos, de los cuales sólo 2 fueron doble ciego y controlados contra placebo, ambos de corta duración: uno con Remifemin® (n=304, 12 semanas) y otro con Remifemim Plus® (n=301, 16 semanas). De los estudios restantes, sólo 1 era ciego evaluando contra tibolona, y los 6 restantes eran abiertos: 5 evaluando cambios subjetivos en los síntomas, y 1 comparando con estradiol transdérmico en dosis bajas. Siendo así, si bien los autores de este artículo

2019 afirman que ésta es evidencia nivel 1 de eficacia (1), no existe evidencia sólida para afirmarlo y, por tanto, esto es conceptualmente incorrecto.

La revisión actual (1) adiciona algunos estudios pequeños en pacientes con cáncer de mama que reciben tratamiento con tamoxifeno o raloxifeno o ninguno; sus resultados son variables y más bien pobres sobre la eficacia de estos fitofarmacéuticos sobre los síntomas, llevando a los autores a postular que TMX podría interferir con la eficacia.

Proponen, por tanto, el uso de dosis más altas en estas pacientes, basándose en su observación de una mejor respuesta al aumentar la dosis de iCR o con el cambio a la formulación combinada con *Hypericum perforatum* (1).

Mi análisis es que la eficacia aún requiere estudio.

Por otro lado, se afirma un rol protector de CR sobre cáncer de mama, en base a 2 estudios retrospectivos:

- un estudio de población caso-control realizado en Estados Unidos mostrando significativamente menos cáncer de mama en usuarias de diversos preparados de CR;
- un estudio farmacoepidemiológico retrospectivo en una cohorte de 18.861 sobrevivientes de cáncer de mama, 1.102 tratadas con iCR o iCR/HP, conducido en Alemania por los productores de estos extractos, que muestra una mejor supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama usuarias de iCR.

Sin embargo, este tipo de estudios clínicos no permite aseverar una protección contra cáncer de mama; es necesario tener estudios más rigurosos para asumir esta protección como un hecho.

En cuanto a aspectos de seguridad, en pacientes con cáncer de mama o sobrevivientes de éste, es trascendental que un fármaco tenga ausencia de acción estimulante en el tejido estrógeno-sensible; asimismo, la terapia antiestrogénica adyuvante para el cáncer de mama no debe ser interferida por ninguna otra terapia farmacológica concomitante, incluidos los fitoquímicos.

Los *fitoconstituyentes* clave en **Cimicifuga racemosa (CR)** son glucósidos triterpénicos, ácidos fenólicos y Nω-metilserotonina; este último sería responsable del efecto sobre la reducción de los síntomas vasomotores (4,5). **CR** no contiene fitoestrógenos. Sus extractos no influyen las concentraciones plasmáticas de hormonas, ni la proliferación de células mamarias, ni la densidad mamaria radiológica y tampoco el grosor endometrial.

Relativo a *datos experimentales* con **iCR**, éstos revelan en general un comportamiento favorable: no se estimula el crecimiento tumoral, se demuestran efectos antiproliferativos e inducción de apoptosis, y se describe potenciación de los efectos antineoplásicos de TMX. Sin embargo, un modelo en particular de cáncer en ratones, mostró aumento de metástasis pulmonares (6). Debido a esto, “**The European Medicines Agency Committee on Herbal Medicinal Products (EMA/HMPC)** (27 marzo 2018), especifica: a) que este dato pre-clínico abre una controversia y una precaución para el uso de iCR, por tanto el Comité establece que no se puede descartar la influencia de iCR sobre cáncer de mama u otros tumores hormono-dependientes; b) que no se han realizado estudios suficientes de genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad reproductiva; c) en consecuencia, las pacientes con cáncer de mama no deben usar preparados de CR sin consejería médica (7).

La combinación con **Hypericum perforatum (HP)** busca efecto sobre sintomatología psicológica. Los *fitoconstituyentes* clave en **HP** son hipericina e hiperforina: el primero es un inhibidor de la recaptura de los neurotransmisores serotonina, norepinefrina, dopamina, y GABA (5); hiperforina tendría efecto dopaminérgico. HP también contiene rutósido -un flavonoide glucosídico-, y quercetina -un flavonol aglicado-, ambos con biodisponibilidad baja. Los flavonoides deben evitarse en mujeres con cáncer de mama, en particular en aquéllas en tratamiento con TMX debido a la posibilidad de antagonismo. Por lo tanto, es importante tener más conocimiento sobre la posible interacción de HP con órganos estrógeno-sensibles. **EMA/HMPC** indica que los preparados de HP deberían declarar sus cantidades de flavonoides (8).

En otro aspecto, TMX se metaboliza a endoxifeno, su metabolito activo, principalmente vía CYP2D6 y CYP3A4; por tanto, la inhibición de estas enzimas podría interferir con su eficacia. CR no tiene interacciones conocidas con la actividad de CYP (P450). Sin embargo, en HP, el componente de hiperforina podría inducir CYP3A4 (9) pudiendo así aumentar el metabolismo a endoxifeno, aunque muy levemente.

Flavonoides/flavonoles tienen efecto de inhibición de CYP2C9 y CYP3A4; por lo tanto, el flavonoide rutósido y el flavonol quercetina en HP posiblemente podrían interferir (9).

Con respecto a los inhibidores de aromatasa, anastrozol y letrozol no tendrían interacciones significativas con HP; exemestano es metabolizado principalmente por CYP3A4 a metabolitos menos potentes; sin embargo, la inducción por HP es leve y la interacción no sería relevante.

En conclusión, no es posible ser categórico al afirmar que existe un perfil favorable de beneficio / riesgo de ambos fitofarmacéuticos en pacientes con cáncer de mama. La experiencia cotidiana con pacientes, que los autores consideran buena en cuanto a eficacia y tolerabilidad de estos productos (1), debe ser demostrada con estudios y análisis rigurosos. El tratamiento con Cimicifuga racemosa pareciera ser seguro, en consideración a que no tiene acción estrogénica y no interactúa con la actividad de CYP (P450). Existe, por tanto, justificación y la necesidad de realizar más investigaciones con black cohosh.

Referencias.

1. Ruan X, Mueck AO, Beer AM, Naser B, Pickartz S. Review. Benefit-risk profile of black cohosh (isopropanolic *Cimicifuga racemosa* extract) with and without St John's wort in breast cancer patients. Climacteric 2019;22(4):339-347. PMID 30626212
2. Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 9. Art. No.: CD007244. DOI: 10.1002/14651858.CD007244.pub2.
3. 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

4. Chen SN, Fabricant DS, Lu ZZ, Fong HHS, Farnsworth NR. Cimiracemosides I-P, new 9,19-cyclolanostane triterpene glycosides from *Cimicifuga racemosa*. J Nat Prod 2002;65(10):1391-7. <https://doi.org/10.1021/np0200818>. Copyright © 2002 American Chemical Society and American Society of Pharmacognosy. PMID:12398533
5. Powell SL, Gödecke T, Nikolic D, et al. In vitro serotonergic activity of black cohosh and identification of N(omega)-methylserotonin as a potential active constituent. J Agric Food Chem 2008;56(24):11718-26. PMID:19049296
6. Davis VL, Jayo MJ, Ho A, et al. Black cohosh increases metastatic mammary cancer in transgenic mice expressing c-erbB2. Cancer Res 2008;68:8377-83. PMID:
7. European Union Herbal Monograph on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma EMA/HMPC/48745/2017. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1_en.pdf Revisada en Mayo 2020.
8. Community Herbal Monograph on *Hypericum Perforatum* L., Herba (Well-Established Medicinal Use). Doc Ref: EMA/HMPC/101304/2008. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-hypericum-perforatum-l-herba-well-established-medicinal-use_en.pdf Revisada en Mayo 2020.
9. NIH. US National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. PubChem. Hyperforin. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/441298>