

# El Medicamento Homeopático Neurexan<sup>®</sup> vs. Valeriana para el Tratamiento del Insomnio: Un Estudio de Observación

**Rainer Waldschütz<sup>1</sup> y Peter Klein<sup>2</sup>**

*Hadwigstrasse 24, D<sup>1</sup> - 78224 Singen, Alemania;<sup>2</sup> d.s.h. servicios estadísticos GmbH  
Bahnhofstrasse 20, D - 85396 Rohrbach, Alemania.*

**Dirección de correo electrónico: p.klein@fastermail.com**

*Recibido el 20 de septiembre de 2007; Revisado el 26 de enero de 2008; Aceptado el 4 de abril de 2008; Publicado el 20 de abril*

El insomnio es prevalente y las terapias complementarias son comunes, pero hacen falta datos sobre la efectividad y tolerabilidad de remedios diferentes a la valeriana. Aquí, reportamos un estudio de etiqueta abierta de cohorte prospectivo realizado en 89 centros alemanes que ofrecen terapias tanto convencionales como complementarias. Los sujetos recibieron el medicamento homeopático Neurexan o valeriana durante 28 días. Las dosis dependían del juicio médico. La duración del sueño y latencia fueron evaluadas con base en los diarios de sueño de los pacientes durante 14 días; la calidad del sueño se evaluó a los  $28 \pm 1$  día. Participaron un total de 409 personas. Los grupos se equilibraron con una línea base de edad, sexo, peso y perturbaciones de sueño. En el día 14, ambos grupos reportaron una mejoría en la latencia y duración; la latencia se redujo de la línea base entre  $37,3 \pm 36,3$  minutos con Neurexan y de  $38,2 \pm 38,5$  minutos con valeriana. La duración del sueño incrementó por  $2,2 \pm 1,6$  horas en el grupo Neurexan y por  $2,0 \pm 1,5$  horas en el grupo valeriana. Las diferencias de mejoría en la duración del sueño entre ambos grupos fueron significativas en la terapia con Neurexan los días 8, 12 y 14. Al día 28, la calidad de sueño había mejorado en ambos grupos sin diferencias significativas entre los tratamientos. Un número significativamente mayor de pacientes reportó no tener fatiga durante el día con la terapia Neurexan que con la terapia valeriana (49% vs 32%;  $p < 0,05$  en comparación). Para los pacientes con favorabilidad hacia una terapia basada en CAM, Neurexan puede ser una alternativa bien tolerada y efectiva a las terapias convencionales con valeriana para el tratamiento del insomnio leve a moderado.

**Palabras Clave:** medicina complementaria, mantenimiento del sueño, latencia del sueño, duración del sueño, homeopatía, tolerancia.

## INTRODUCCIÓN

El insomnio es una condición altamente prevalente; dependiendo de la definición y metodología, las encuestas muestran que entre el 26% y el 34% de la población general sufren de falta de sueño.<sup>1,2</sup> El costo anual del insomnio en la sociedad en los Estados Unidos se ha estimado recientemente entre 92,5 y 107,5 billones de dólares.<sup>3</sup> Muchos de los agentes actualmente utilizados para el tratamiento del insomnio incluyendo antidepresivos e hipnóticos libres de benzodiacepina no han demostrado una efectividad consistente en el mantenimiento del sueño. Más aún, las benzodiacepinas con eficacias establecidas de mantenimiento del sueño se han asociado con efectos secundarios tales como la "resaca" y el riesgo de desarrollar tolerancia y/o dependencia.

Sin embargo, hay poca información sobre la efectividad de muchas de las terapias CAM, además de la valeriana en el tratamiento del insomnio. El presente estudio investigó la formulación homeopática Neurexan (Heel GmbH, Baden-Baden, Alemania). Neurexan es un medicamento de venta libre basado en extractos de plantas bastante diluidos, incluyendo valerianato de zinc. Los componentes de Neurexan, que se muestran en la Tabla 1, están registrados en la farmacopeia homeopática alemana. De acuerdo con los principios de homotoxicología,<sup>17</sup> la mayoría de los componentes están presentes en diluciones menores que aquellas comunmente usadas en las preparaciones homeopáticas:  $10^{-2}$  -  $10^{-4}$  en vez de las diluciones mucho más concentradas típicas de la homeopatía. Se recomienda Neurexan en el tratamiento de disturbios leves del sueño y condiciones de agitación.<sup>18</sup>

**TABLA 1**

Componentes de Neurexan y sus Diluciones			
Componente	Nombre común	Dilución	Mg en cada tableta
Passiflora incarnata	Sarzaparilla blanca	D2	0,6
Avena sativa	Avena común	D2	0,6
Coffea arabica	Árbol de café	D12	0,6
Zincum isovalerianicum	Valerianato de zinc	D4	0,6

Insatisfacción hacia los medicamentos convencionales es una razón de importancia para la popularidad de la medicina complementaria y alternativa (CAM) en Estados Unidos y Europa,<sup>5,6</sup> aunque las prácticas CAM tienen una larga historia en países como China y Japón<sup>7</sup>. Entre los tratamientos CAM más populares para el tratamiento del insomnio se encuentran las preparaciones herbales con valeriana. Esta ha sido utilizada durante siglos por los griegos, romanos, chinos, indígenas americanos y europeos. El extracto de la raíz de la valeriana se utiliza para el tratamiento del insomnio en dosis entre 300 y 600 mg,<sup>8</sup> y la raíz seca entre 2 y 3 g, usualmente mojada en agua caliente.<sup>9</sup> El extracto de valeriana fue aprobado por la Comisión de Estados Unidos en 1985 para estados de inquietud y perturbaciones nerviosas del sueño.<sup>10</sup>

Estudios en diferentes contextos, incluyendo estudios clínicos al azar, han demostrado la eficacia de la valeriana.<sup>11,12,13,14</sup> Enlaza los mismos receptores que las benzodiacepinas<sup>15</sup> y las preparaciones de valeriana han demostrado tener una efectividad similar a la benzodiacepina oxacepam en el tratamiento del insomnio no-orgánico en un estudio clínico comparativo doblemente ciego y aleatorio.<sup>16</sup>

El objetivo del estudio fue el de evaluar la no inferioridad de la terapia con Neurexan en comparación con la terapia con valeriana, utilizándolo en las dosis recomendadas durante un período de cuatro semanas, en pacientes con dificultad para dormir leve o moderada y/o insomnios para mantener el sueño. Medicamentos complementarios y alternativos son utilizados por un muy amplio espectro de individuos y para poder obtener esta variedad, nosotros escogimos un diseño de estudio observacional.

## METODOLOGÍA

### Diseño del estudio

Éste fué un estudio de etiqueta abierta de cohorte prospectivo, llevado a cabo en 89 centros alemanes. Los centros participantes incluyen prácticas que ofrecen tanto la terapia convencional como las terapias CAM.

Los criterios de selección fueron de edad entre 18 y 75 años y una condición reconocida de dificultad para dormir leve a moderada y/o insomnio de mantenimiento del sueño (latencia del sueño, baja calidad del sueño, despertares nocturnos frecuentes, discapacidad en la calidad de vida asociada al sueño) diagnosticados con un período no mayor a 4 semanas antes de la inscripción. Las condiciones podían ser recientemente diagnosticadas o recurrentes. Un mínimo de tres noches de insomnio a la semana era necesario y las interrupciones del sueño deberían tener un impacto negativo significativo en la vida social y profesional de los sujetos. Los criterios de exclusión fueron la presencia de enfermedades concomitantes o la intolerancia a cualquiera de los medicamentos del estudio o sus componentes.

### Tratamientos

Los pacientes fueron tratados con Neurexan o preparaciones de valeriana durante 28 días. No hubo grupo blanco (placebo). Para reflejar la práctica clínica CAM común para insomnio, la opción de la variedad comercial escogida para la terapia con valeriana se realizó de acuerdo con el criterio médico. Las dosis fueron de acuerdo con el juicio de quien recetó y no fueron estipuladas en el protocolo del estudio: Todos los pacientes fueron informados acerca del propósito del estudio, el cual fué llevado a cabo en completo cumplimiento de los principios de la declaración del Helsinki<sup>19</sup> y bajo las recomendaciones alemanas para la planeación, ejecución y evaluación de los estudios de observación (Bundesanzeiger Federal Gazette N° 299 de 4 de Diciembre de 1998).

## Evaluaciones

Los pacientes fueron examinados a los  $14 \pm 1$  días y al final del estudio a los  $28 \pm 1$  días. La efectividad de los regímenes terapéuticos sobre las experiencias subjetivas de latencia y duración del sueño fué evaluada como la diferencia entre la línea de base y los valores diarios, con el análisis final basado en la información del día 14. Estas evaluaciones fueron basadas en los diarios/bitácoras de sueño de los pacientes donde registraban la latencia del sueño (lapso de tiempo hasta la llegada del sueño en minutos) y duración del sueño (horas dormidas en la noche; los efectos de la terapia con mayor duración en la calidad del sueño fueron analizados en un análisis separado como la diferencia entre los valores de la línea base y los valores del día 28. La valoración se basó en una serie de variables relacionados con el bienestar diurno y nocturno. La variación de la línea base al día 28 fué valorada en una escala de 0 a 3, donde 0 equivale a asintomáticos, 1 a leves, 2 a moderados y 3 a severos síntomas. Para los efectos nocturnos se calculó la sumatoria de las siguientes variables relacionadas al sueño: frecuentes despertares nocturnos, periodos prolongados despierto, sueño agitado, nerviosidad, patrones de pensamiento recurrentes, moverse y dar vueltas. Los efectos residuales diurnos se valoraron tomando en cuenta variables como fatiga, malestar general, falta de concentración, angustia, sufrimiento emocional, dolores musculares y ansiedad relacionada con la llegada de la noche.

Más aún, al final del estudio, una valoración de los efectos generales de las terapias fue efectuada por el médico basándose en la retroalimentación del paciente. Esta valoración fué llevada a cabo para las variables de tiempo hasta el primer signo de mejoría, efectividad general de las terapias y cambio general de los síntomas desde el comienzo de la terapia hasta el momento de la evaluación. Los porcentajes de pacientes que estaban asintomáticos al final de la terapia también se registraron.

## Métodos Estadísticos

Se calculó el resumen estadístico utilizando el número de valuaciones absoluto y percentil. Las diferencias en las características de la línea base entre los grupos de tratamiento fueron ajustadas de acuerdo con los análisis de propensión como apropiadas. Las diferencias entre grupos fueron evaluadas con el examen Cochran-Mantel-Haenszel. Las comparaciones estadísticas fueron llevadas a cabo con los exámenes de exactitud ANOVA y Fischer, como apropiadas. Para todas las comparaciones se calcularon límites de confianza en el 95% de ambos lados.

El objetivo del estudio era el demostrar la no inferioridad de la terapia Neurexan frente a la terapia valeriana y para éste propósito, la efectividad y las variables fueron analizadas en la población (PP) per-protocolo. Un análisis de intención de tratamiento adicional fue llevado a cabo para evaluar la robustez de los resultados.

La no inferioridad se calculó basada en los límites de confianza para las diferencias en efectividad entre tratamientos. Un análisis de no inferioridad fue llevado a cabo para cada uno de los síntomas individuales para el cual el efecto del tratamiento se valoró numéricamente como está descrito arriba, lo mismo que para el resumen total de las variables. Los límites de la no inferioridad fueron definidos de acuerdo con el criterio de los investigadores acerca de las diferencias entre medicamentos que tenían relevancia clínica. Para llenar el requisito de la no inferioridad, el límite para la frontera inferior al 95% del intervalo de confianza para las diferencias entre los grupos de tratamiento se fijó en un 10% de los rangos máximos obtenidos. El análisis de no inferioridad fue llevado a cabo en las variables individuales y en el resumen de todas las variables. Sin embargo, no había una hipótesis nula pre especificada en este estudio piloto y todas las conclusiones fueron de naturaleza exploratoria.

Los datos de tolerabilidad se registraron como sucesos contrarios. Además, el médico en cuestión valoró la tolerabilidad general de los regimenes de tratamiento con el paciente como excelente, buena, moderada o deficiente. El cumplimiento fue calificado por el médico en una escala similar desde muy bueno, bueno, moderado hasta inadecuado.

El estudio fue llevado a cabo en 89 centros (clínicos) entre 25 de agosto de 2004 y 20 de mayo de 2005. Un total de 409 participantes entre las edades de 18 y 82 años se inscribieron; 197 recibieron Neurexan y 212 recibieron preparados de valeriana.

## RESULTADOS

### Población de Pacientes

De la población ITT, 41 sujetos del grupo Neurexan y 48 sujetos del grupo valeriana no cumplieron con el protocolo y fueron excluidos de la población PP en la evaluación de efectividad. Por lo tanto, la población PP estaba compuesta por 156 participantes con Neurexan y 164 sujetos que recibieron valeriana. El periodo de tratamiento medio (población PP) fue de 28 días en ambos grupos de tratamiento.

Todos los pacientes en el grupo Neurexan recibieron una dosis regular de 1 a 3 tabletas. El 22% de la población tomó tabletas adicionales a la hora de acostarse como lo indicaba la información suministrada en la prescripción médica. La mayoría de las dosis de valeriana en el grupo de control variaban entre 441,45mg (Baldriparan® Stark für die Nacht cápsulas) a 600 mg (Sedonium 2 x 300 mg cápsulas) otras preparaciones utilizadas con frecuencia fueron BALDRIAN-ratiopharm (450 mg cápsulas) y Euvegal® Balance (500 mg cápsulas). Un pequeño número de pacientes (6%) en el grupo de valeriana recibió una dosis relativamente baja (Baldrian-Dispert, 2 x 125 mg cápsulas).

Los grupos de tratamiento fueron equilibrados de acuerdo con la línea base según edad, sexo, peso y las manifestaciones de las perturbaciones del sueño (Tabla 2). La media en edad fue de 50 años y había un porcentaje marcadamente mayor de mujeres que de hombres en ambos grupos de tratamiento, mas de dos tercios de los participantes en ambos grupos eran mujeres. Aproximadamente la mitad de los participantes sufrían dificultades tanto en lograr quedarse dormidos como en mantener un sueño interrumpido durante toda la noche (Tabla 2). En la línea base, la media de latencia (estimada) de sueño en ambos grupos fue de 4,7. Las perturbaciones de sueño fueron asociadas a una calidad de vida desmejorada en más o menos dos quintas (2/5) partes de los participantes de los dos grupos de tratamiento, sin que hubiera diferencias significativas entre los grupos.

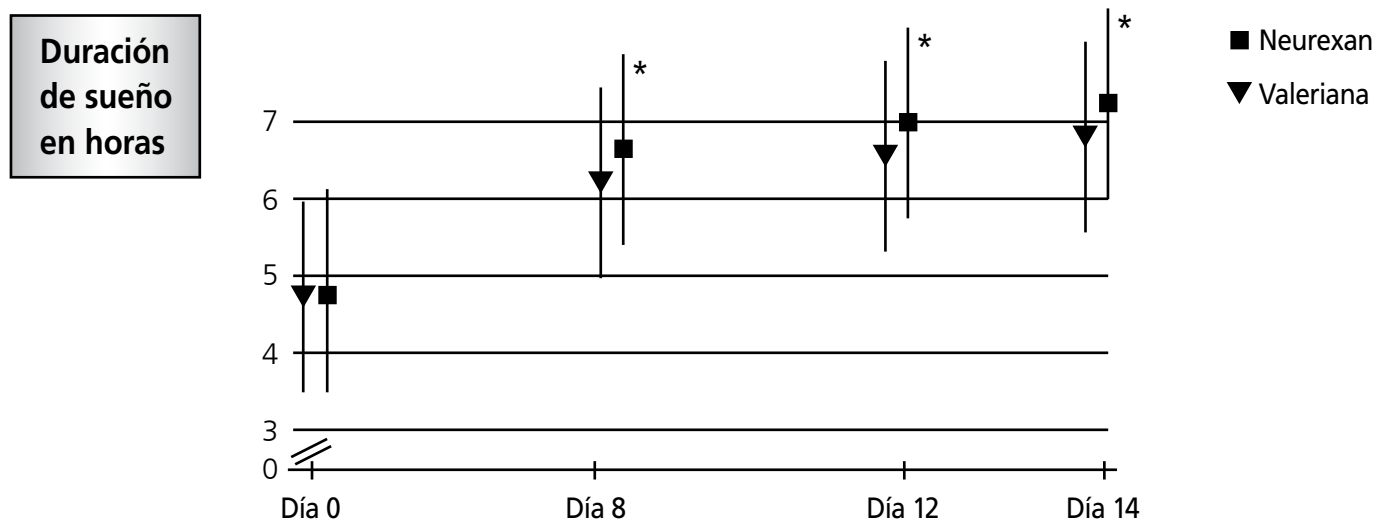
### Efectividad terapéutica

El análisis de la efectividad terapéutica al cabo de 14 días de tratamiento mostró una mejoría de la línea base tanto en la latencia de sueño como en la duración del sueño con ambas terapias. La mejoría en la latencia de sueño tuvo una magnitud similar en ambos grupos; una reducción de 37,3 ( $\pm$ 36,3) min con la terapia Neurexan y 38,2 ( $\pm$  38,5) min con el tratamiento valeriana (las diferencias entre los grupos no son significativas). La duración del sueño (Figura 1) fue incrementada por 2,2 ( $\pm$  1,6) h en el grupo Neurexan y por 2,0 ( $\pm$  1,5) h en el grupo valeriana. Las diferencias en la mejoría de la duración del sueño entre los grupos (Figura 1) fueron significativamente a favor de la terapia Neurexan en los días 8, 12 y 14.

**TABLA 2**

<b>Criterios demográficos de los sujetos de línea base (Población PP)*</b>		
	Neurexan	Valeriana
n	156	164
Media de Edad (SD)	50,5 ± 14,1	50,1 ± 14,7
Mujeres n (%)	120 (77%)	112 (68%)
Peso kg (SD)	73,7 ± 14,5	73,7 ± 13,2
Latencia del sueño promedio en minutos (SD)	59,8 ± 41,8	62,7 ± 41,7
Duración del sueño promedio en horas (SD)	4,7 ± 1,5	4,7 ± 1,3
<b>Manifestación de perturbaciones de sueño n (%)</b>		
Insomnio agudo y despertares frecuentes	88 (56%)	100 (61%)
Baja calidad de sueño	79 (51%)	92 (56%)
Calidad de vida reducida	59 (38%)	69 (42%)
Despertares frecuentes	44 (28%)	33 (20%)
Despertares tempranos	36 (23%)	30 (18%)
Insomnio agudo	22 (14%)	28 (17%)
<b>Frecuencia de perturbaciones n (%)</b>		
Todas las noches	65 (42%)	50 (30%)
Cinco a seis noches por semana	30 (19%)	45 (27%)
Cuatro noches por semana	37 (24%)	38 (23%)
Tres noches por semana	23 (15%)	29 (18%)
Valor resumen de la media de las variables nocturnas (SD)	10,5 ± 3,7	11,0 ± 3,6
Valor resumen de la media de variables diurnas (SD)	10,7 ± 4,3	11,8 ± 4,2

\*Las diferencias entre los grupos de tratamiento no fueron estadísticamente significativas.

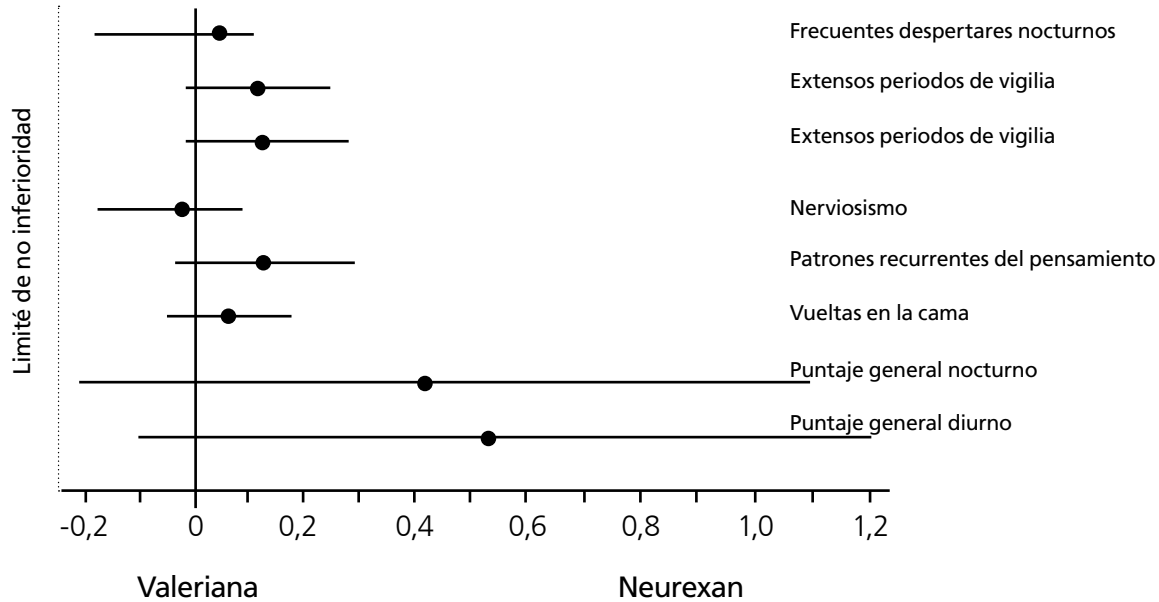


**FIGURA 1.**

Media estimada de duración del sueño (horas) en los puntos de tiempo con cambios desde la línea base fue significativamente diferente entre tratamientos (indicada por los asteriscos). Las diferencias fueron a favor de Neurexan. Los cambios de la línea base fueron significativos para ambos grupos. Las líneas indican SD.

El análisis de la calidad del sueño después de 4 semanas de tratamiento también mostró mejorías estadísticas significativas desde la línea base en el resumen total de las variables tanto nocturnas como diurnas en ambos grupos de tratamiento. El valor de la media nocturna se redujo por 7,5 ( $\pm 3,5$ ) unidades con Neurexan comparado con una reducción de 7,3 ( $\pm 4,1$ ) con terapia con valeriana. El valor de la media diurna se dedujo en 7,0 ( $\pm 4,0$ ) unidades con Neurexan vs. 7,2 ( $\pm 4,2$ ) con terapia valeriana. No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a efectos de la calidad del sueño.

Los efectos fueron consistentes para todas las variables nocturnas en ambos grupos. Un análisis de no inferioridad de las diferencias entre los dos grupos de tratamiento se muestra en la figura 2. Las diferencias entre los efectos de las variables individuales tendían a favorecer a Neurexan, aunque las diferencias no llegaron a ser significativas. La frontera inferior del intervalo de confianza 95% no traspasó la frontera de -0,3 unidades, resultado que apoyó 1 año de inferioridad de Neurexan sobre todas las variables individuales.



**FIGURA 2.**

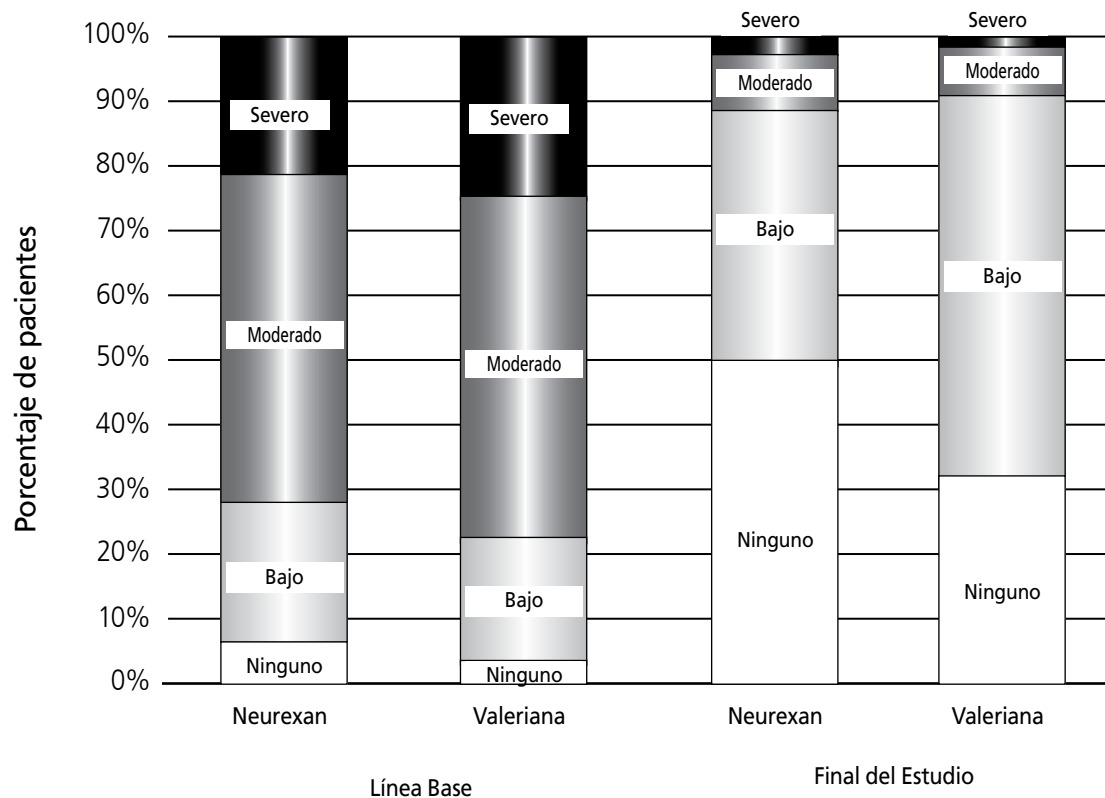
Diferencias en la media y el intervalo de confianza 95% para la efectividad terapéutica total diurna y nocturna entre ambos tratamientos y para los componentes del valor nocturno. Valores positivos a favor de Neurexan. La línea punteada indica el límite de la no inferioridad de Neurexan frente a la terapia con valeriana.

La no inferioridad del tratamiento homeopático frente al tratamiento con valeriana también se demostró para los valores resumen de las variables nocturnas y diurnas respectivamente (Figura 2).

Una diferencia significativa entre las condiciones del grupo de tratamiento se observó con respecto a la fatiga diurna. Aunque una mayoría de participantes reportó mejoría con respecto a la fatiga diurna en ambos grupos de tratamiento después de ser medicados durante cuatro semanas, 49% de los sujetos que recibieron Neurexan reportaron no tener fatiga diurna, comparado con el 32% de los sujetos en el grupo valeriana (Fig. 3;  $p < 0,5$  para las diferencias). La mayoría de los participantes del grupo valeriana reportaron fatiga leve al final del estudio.

Adicionalmente a las evaluaciones sobre variables individuales y su valor resumen, la efectividad del tratamiento fue evaluada en el momento de las primeras señales de mejoría, efectividad general y cambio sintomático general desde el comienzo de la terapia. Ambas terapias mostraron una efectividad similar en estas evaluaciones.

El tiempo de mejoría estuvo en su mayoría en el rango entre 3 y 7 días. De los participantes en el grupo Neurexan, 65% reportaron beneficios durante este periodo de tiempo, en comparación con 59% de los sujetos en el grupo de valeriana. La efectividad general se calificó como "muy alta" o "alta" en 86% de los casos en el grupo Neurexan y en 85% en el grupo control. Valoraciones altas similares fueron observadas por el cambio general sintomático desde el comienzo de la terapia; 83% de los pacientes en el grupo Neurexan y 84% en el grupo control calificaron su condición como "muy mejorada" o



**FIGURA 3.**

La fatiga diurna en la línea base al final del estudio. La cantidad reducida de fatiga en el grupo Neurexan (n=153) comparada con el grupo valeriana (n=164) al final del periodo de tratamiento fue significativa estadísticamente.

“moderadamente mejorada”. Aunque hubo una tendencia hacia menor tiempo de mejoría y más sujetos reportaron los mayores grados de efectividad con la terapia homeopática, las diferencias entre los grupos de tratamiento no fueron significativas.

Ambos tratamientos redujeron el número de participantes con incapacidad debido al insomnio. Al comienzo de la terapia 18 participantes (11%) en el grupo Neurexan y 13 participantes (8%) en el grupo valeriana fueron considerados incapacitados para trabajar; al final del periodo del estudio las cifras correspondientes eran de 3 (2%) y 1 (0,6%) pacientes en ambos grupos.

**Tolerancia y Cumplimiento**

Ambas terapias fueron bien toleradas, con solamente un caso adverso, ejemplo que se relaciona con una baja tolerancia a la cafeína asociada con Neurexan después de 9 días de tratamiento. Con respecto a la tolerancia general, la evaluación de “excelente” fue dada por 90% de los pacientes tratados con Neurexan y 89% de los pacientes tratados con preparaciones de valeriana.

Una leve reducción en la presión arterial media se observó en ambos grupos durante el curso de la terapia sin diferencias entre los tratamientos. Otros cambios no fisiológicos se observaron durante el estudio.

Las tasas de cumplimiento fueron altas en ambos regímenes terapéuticos. Los médicos calificaron el cumplimiento como “muy bueno” en 64% de los pacientes con Neurexan y 61% en los pacientes de valeriana. Se reportó un cumplimiento inadecuado para solo dos (1%) pacientes en el grupo Neurexan y un (0,6%) en el grupo control. No se observaron diferencias en las tasas de cumplimiento entre los regímenes terapéuticos.

**DISCUSIÓN**

Se utilizan muchas estrategias CAM para la terapia de sueño,<sup>20</sup> pero muy poca investigación ha sido desarrollada con respecto al insomnio y la calidad del sueño. El presente estudio piloto fué enfocado en un medicamento homeopático Neurexan, lo cual fué comparado con la terapia herbal a base de valeriana a los 14 y 28 días sin un grupo placebo incluido en el mismo. Los resultados indican que esta terapia homeopática es una alternativa efectiva y bien tolerada frente a las terapias convencionales de valeriana en este grupo de personas con insomnio leve o moderado. Los efectos de los tratamientos de latencia y duración del sueño en el día 14 fueron altamente similares en ambos grupos. En el día 28, la calidad del sueño y bienestar diurno mejoraron en grado similar con ambos tratamientos. Un análisis demostró que el régimen con Neurexan no es inferior al de valeriana en todas las variables estudiadas.

El estudio no fué diseñado para mostrar superioridad en la terapia con Neurexan, pero fué notable la importancia estadística del mayor efecto en la duración del sueño en los días 8, 12 y 14 con Neurexan sobre la terapia con valeriana. Un mantenimiento mejorado del sueño no se adquiere de manera consistente con muchas terapias convencionales como lo son las de antidepresivos e hipnóticos libres de benzodiazepinas y los medicamentos efectivos en la clase de benzodiazepinas pueden causar efectos secundarios e intolerancia.<sup>4</sup> En el día 28, hubo menos fatiga diurna con el tratamiento homeopático que con la terapia basada en valeriana.

Los mecanismos detrás de los beneficios terapéuticos del sueño permanecen sin ser entendidos. La valeriana ha sido utilizada durante milenios para tratar el insomnio y existen reportes que los ingredientes activos tienen actividades biológicas similares a las de los sedantes con benzodiazepina.<sup>15</sup> No existe suficiente información científica acerca de Neurexan, así como acerca de muchas otras preparaciones CAM y el presente estudio piloto resalta la necesidad de realizar ensayos clínicos a gran escala y experimentos controlados de laboratorio para construir un fundamento científico de acción. La valeriana es un componente de Neurexan (como valerianato de zinc), pero este hecho, por sí solo, probablemente no sea el responsable de los efectos similares en los dos regímenes. Los principios de la homeopatía y la homotoxicología se basan en utilizar bajas dosis de sustancias activas para estimular los mecanismos de protección propios del cuerpo. Las dosis en el extracto de raíz de valeriana para el tratamiento de insomnio tienen un rango entre 300 y 600 mg, los cuales son concentraciones con varios órdenes de magnitud superiores a aquellos encontrados en Neurexan (Tabla 1). Por ende, el efecto del componente de valeriana en Neurexan probablemente se deba a un mecanismo de acción diferente al de las preparaciones herbales.

Ambas terapias fueron muy bien toleradas. Para Neurexan esto está de acuerdo con lo que generalmente se reporta para las preparaciones homeopáticas. La valeriana también es consistentemente bien tolerada; los efectos secundarios reportados fueron dolor de cabeza, mareo de resaca, estimulación paradójica, inquietud y perturbaciones cardíacas.<sup>21</sup> Una preocupación potencial es que la valeriana pueda potencializar los efectos sedativos de los barbitúricos, anestésicos y otros depresores del sistema nervioso central, y que pueda existir un riesgo de síntomas de abstinencia parecidos a los que ocurren con el uso de benzodiazepina, con el uso prolongado de la terapia con valeriana en altas dosis.<sup>22,23</sup> Sin embargo, este fenómeno no se observó durante la investigación de 28 días.

Éste fué un estudio comparativamente pequeño y algunas restricciones son inevitables. Primero no hubo un grupo placebo y por lo tanto el grado de efecto placebo en ninguno de los dos grupos se pudo identificar. Sin embargo, en el caso de la valeriana, un número de estudios y pruebas controladas ha reportado beneficios en la latencia y mantenimiento del sueño.<sup>16</sup> Como el presente estudio fue diseñado para comparar la efectividad de las terapias en dosis y regímenes utilizados en la práctica clínica, los puntos finales relevantes fueron mejoría del sueño según lo experimentado por los pacientes, a pesar de la posible contribución del componente placebo.

Segundo, éste era un estudio de cohorte observacional y los pacientes no fueron escogidos de manera aleatoria. El rango de pacientes que optan por terapias homeopáticas es muy amplio y el tratamiento es altamente individualizado. El diseño del estudio fué determinado por la necesidad de incluir un rango tan variado de pacientes como fuese posible. El riesgo de un enfoque no aleatorio es que los grupos de pacientes difieren en la línea base, lo que podría introducir un sesgo en la selección y reducir la validez de las conclusiones.<sup>24</sup> Sin embargo, en el presente estudio, las diferencias entre los grupos en la línea base no fueron significativas, con síntomas en el grupo Neurexan levemente y no significativamente menores que los del grupo valeriana. Adicionalmente, el hecho de que ninguna de las preparaciones fuera del campo de la medicina convencional, aporta a las expectativas (de los pacientes y médicos) similares en ambos grupos de tratamiento, lo que reduce la posibilidad de sesgos.

Una debilidad adicional fué la corta duración del estudio. Los efectos del insomnio durante largos periodos de tiempo, así como la posible persistencia de los beneficios después de un fracaso, pueden llegar a ser interesantes para estudiar.

La definición de no inferioridad se puede discutir. No hay estudios previos que validen los límites de no inferioridad utilizando las variables de regímenes terapéuticos para el estudio actual. Por ende, las fronteras de no inferioridad se definieron de acuerdo con los juicios de los investigadores acerca de las diferencias clínicas relevantes entre los medicamentos: Esto introduce un elemento de arbitrariedad; sin embargo, la mayoría de las variables tienden a favor del grupo Neurexan, lo cual apoya la conclusión de no inferioridad.

En resumen, el actual estudio observacional indica que para los pacientes que tengan favorabilidad por las terapias CAM, Neurexan puede ser una alternativa efectiva y bien tolerada frente a las terapias convencionales basadas en valeriana para el tratamiento de insomnio leve o moderado. Los resultados sugieren mayores efectos a corto plazo con Neurexan en cuanto a duración de sueño y fatiga diurna después de un mes de tratamiento. Estos hallazgos fomentan estudios clínicos posteriores en esta y otras áreas similares de la medicina natural.



## REFERENCIAS

1. Strine, T.W. and Chapman, D.P. (2005) Associations of frequent sleep insufficiency with health-related quality of life and health behaviors. *Sleep Med.* **6**, 23–27.
2. Sateia, M.J., Doghramji, K., Hauri, P.J., et al. (2000) Evaluation of chronic insomnia. *Sleep* **23**, 243–302.
3. Summers, M.O., Crisostomo, M.I., and Stepanski, E.J. (2006) Recent developments in the classification, evaluation, and treatment of insomnia. *Chest* **130**, 276–286.
4. Rosenberg, R.P. (2006) Sleep maintenance insomnia: strengths and weaknesses of current pharmacologic therapies. *Ann. Clin. Psychiatry* **18**, 49–56.
5. Haltenhof, H., Hesse, B., and Bühler, K. (1995) Evaluation and utilization of complementary medical procedures—a survey of 793 physicians in general practice and the clinic. *Gesundh. Wes.* **57**, 192–195. [alemán]
6. Barnes, P.M., Powell-Griner, E., McFann, K., et al. (2004) Complementary and Alternative Medicine Use among Adults: United States, 2002. Advance Data from Vital and Health Statistics; No. 343. National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD.
7. World Health Organisation (2001) Legal Status of Traditional Medicine and Complementary/Alternative Medicine: A Worldwide Review. WHO, Geneva.
8. Tesch, B.J. (2003) Herbs commonly used by women: an evidence-based review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **188**, S44–S55.
9. Schulz, V., Hänsel, R., and Tyler, V.E. (1998) *Rational Phytotherapy: A Physician's Guide to Herbal Medicine*. Springer, Berlin. pp. 81–85.
10. Blumenthal, M., Gruenwald, J., Hall, T., et al. Eds. (1998) The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines. Integrative Medicine Communications, Boston, MA.
11. Stevinson, C. and Ernst, E. (2000) Valerian for insomnia: a systematic review of randomized clinical trials. *Sleep Med.* **1**, 91–99.
12. Kamm-Kohl, A.V., Janson, W., and Brockmann, P. (1984) Moderne Baldriantherapie gegen nervöse Störungen im Senium. *Med. Welt.* **35**, 1450–1454. [Alemão]
13. Vorbach, E.U., Gortelmeyer, R., and Bruning, J. (1996) Therapy of insomnia. The efficacy and tolerability of valerian. *Psychopharmakotherapie* **3**, 109–115. [Alemão]
14. Schulz, V., Hansel, R., and Tyler, V.E. (2000) *Rational Phytotherapy*. Springer, Berlin.
15. Mennini, T., Bernasconi, P., and Bomdardelli, E. (1993) In vitro study of interaction of extracts and pure compounds from valerian, a officinalis root with GABA, benzodiazepine and barbituate receptors in rat brain. *Fitoterapia* **54**, 291–300.
16. Ziegler, G., Ploch, M., Miettinen-Baumann, A., et al. (2002) Efficacy and tolerability of valerian extract LI 156 compared with oxazepam in the treatment of nonorganic insomnia: a randomized, double-blind, comparative clinical study. *Eur. J. Med. Res.* **25**, 480–486.
17. Reckeweg, H. (1991) *Materia Medica, Homoeopathia Antihomotoxica*. Second English ed. Vol. 1. Aurelia, Baden-Baden, Germany.
18. (2004) Neurexan Package Insert. Heel GmbH, Baden-Baden, Germany.
19. World Medical Association (2002) World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J. Postgrad. Med.* **48**, 206–208.
20. Coholic, D. (2005) The helpfulness of spiritually influenced group work in developing self-awareness and selfesteem: a preliminary investigation. *TheScientificWorldJOURNAL* **5**, 789–802.
21. Kuhlmann, J., Berger, W., Podzuweit, H., et al. (1999) The influence of valerian treatment on “reaction time, alertness and concentration” in volunteers. *Pharmacopsychiatry* **32**, 235–241.
22. Ang-Lee, M.K., Moss, J., and Yuan, C.S. (2001) Herbal medicines and perioperative care. *JAMA* **286**, 208–216.
23. Garges, H.P., Varia, I., and Doraiswamy, P.M. (1998) Cardiac complications and delirium associated with valerian root withdrawal. *JAMA* **280**, 1566–1567.
24. Dean, M.E. (2000) More trials, fewer placebos, please. *Br. Homeopath. J.* **89**, 191–194.

---

### Este artículo debe citarse como sigue:

Waldschütz, R. and Klein, P. (2008) The homeopathic preparation Neurexan® vs. valerian for the treatment of insomnia: an observational study. *TheScientificWorldJOURNAL: TSW Holistic Health and Medicine* **8**, 411–420. DOI 10.1100/tsw.2008.61.

---