



AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT
Departament de Salut València - Doctor Peset

Valencia, a 18 de Enero de 2013

Fundación para el Fomento de la
Investigación Sanitaria y Biomédica
De la Comunidad Valenciana (FISABIO)
Avda. Micer Mascó 31
46010 Valencia
C.I.F: G98073760

Laboratec S.L.
C/ Muntanyeta nº 7, Edificio La Murta,
Escalera 1, 2º, pta 4.
03709 La Xara - Denia
(Alicante – España)

Distinguido Promotor Laboratec S.L.

Tras la finalización del estudio clínico hecho en niños con Enuresis Nocturna Rebelde diagnosticada por el pediatra de atención primaria y remitidos al departamento de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Peset, les remito el informe del proyecto “Los efectos de la SINORINA (extracto de flor de lúpulo, *Humulus Lupulus*) en la enuresis nocturna de niños de 5 a 7 años”.

Este estudio clínico se inició en Septiembre del 2011, tras la presentación de la documentación para su aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) local y finalizó en Diciembre del 2012 (15 meses), tras el análisis de 48 pacientes, 25 para grupo SINORINA y 23 para grupo Placebo.

Tras evaluar su producto, SINORINA, derivado de extractos de la planta *Humulus Lupulus* (Lúpulo), que por sus propiedades activas puede aliviar y/o mejorar la enuresis nocturna de dichos niños, se ha demostrado que el producto tiene una efectividad del 65% en niños con Enuresis Nocturna Rebelde diagnosticada.

Atentamente,

Fdo: Dra. Pilar Codoñer Franch
Jefe del Servicio de Pediatría,
Hospital Universitario Dr. Peset.
Valencia,
España



C.I.F: G98073760



Los efectos de la SINORINA (extracto de flor de lúpulo, Humulus Lupulus) en la enuresis nocturna de niños de 5 a 7 años.

CS 5/I

Fundación para el Fomento de la
Investigación Sanitaria y Biomédica
De la Comunidad Valenciana (FISABIO)
Avda. Micer Mascó 31
46010 Valencia
C.I.F: G98073760



Índice

1 INTRODUCCIÓN.....	3
Información general del Lúpulo	3
La Enuresis en niños.....	4
Anexo, calidad del producto	5
2 HIPÓTESIS	7
3 OBJETIVOS.....	7
4 MATERIALES Y MÉTODOS.....	7
Sujetos	7
Cálculos de muestreo	7
Distribución del estudio.....	8
Composición.....	8
Estadística.....	8
Normativa	8
5 METODOLOGÍA	9
Utilización:	9
Seguimiento	9
6 INTERÉS CIENTÍFICO-MÉDICO	9
7 RESULTADOS	9
8 CONCLUSIONES.....	10
9 BIBLIOGRAFÍA.....	11

**AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT**

Departament de Salut València - Doctor Peset

1 INTRODUCCIÓN**Información general del Lúpulo**

El lúpulo (*Humulus lupulus*), es una de las tres especies de plantas del género *Humulus*, de la familia de las Cannabaceae. Oriunda de las zonas húmedas y frías de Europa, Asia occidental y Norteamérica, con la industrialización de la cerveza cobró auge inusitado con variedades más resistentes, por lo que ahora es muy abundante en lugares tan dispares y lejanos como China y Estados Unidos¹.

Se puede encontrar en estado Silvestre, en malezas, lindero de bosques o en la orilla de los ríos. Las hojas verdes oscuras están provistas de 3 a 5 lóbulos dentados. Tiene flores masculinas y femeninas. Las primeras son amarillas verdosas y están reunidas en panículas; las femeninas, reunidas en amentos, son de color verde claro. Es una planta vivaz dioica que puede alcanzar hasta los ocho metros de altura. Sus tallos son volubles, anuales y se enroscan en cualquier soporte. Se han aislado los principales componentes activos de la planta del lúpulo que son: los flavonoides, Chalconas y ácido α , que tiene un suave efecto antibiótico contra las bacterias Gram positivas y hongos², y favorece la actividad de la levadura de malteado³. Ya utilizado por los romanos hace más de 2000 años en la fabricación de la cerveza, actualmente, en la elaboración occidental, el aditivo principal que se utiliza para hacer de contrapeso (de equilibrante si se prefiere) al dulzor de la malta es el lúpulo³. De la planta se utiliza la flor hembra sin fecundar. En la base de sus bractéolas, hay unas glándulas que contienen la lupulina, que es el ingrediente que aportará a la cerveza su sabor amargo y los aromas propios. Del amargor son responsables los ácidos amargos y los aromas proceden de aceites elementales constituidos en especial por compuestos bastante volátiles y delicados a base de ésteres y de resinas y tienen un papel antioxidante⁴. El lúpulo es la causa de la estimulación del apetito que produce la cerveza. También se ha usado como remedio a diversas enfermedades o molestias, tanto físicas como psíquicas a lo largo de muchos años⁵.

Las flores de esta enredadera perenne se utilizan por sus propiedades sedantes naturales. El lúpulo se utiliza para aliviar problemas del sueño ocasionales causados por el nerviosismo y la tensión nerviosa⁶. Dosis elevadas de lúpulo reduce la latencia del sueño y apoya la función de un sueño saludable. Conocida esta especie en Europa como hierba de los lobos, el lúpulo cuenta con una legendaria fama de planta sedativa, al mismo nivel de la valeriana y la pasionaria. Utilizada por sus principios amargos para dar sabor a la cerveza, también cuenta con otros activos, como la humulina y la lupulina presentes en sus inflorescencias femeninas o estróbilos, las cuales generan un estado de calma general, sin afectar la atención ni los reflejos, ni tampoco generar cuadros de adicción. Es una planta que no tiene efectos secundarios, ni interacciones con otros fármacos. Aunque el mecanismo exacto de acción de lúpulo no se ha determinado aún, sus cualidades sedantes no se ponen en duda debido a la documentación histórica extensa, así como algunos ensayos de investigación clínica^{7,8}. Se creen que los flavonoides, chalconas y ácidos α que figuran en los extractos del lúpulo son responsables de su actividad sedante⁹. Se supone que actúa sobre los receptores GABA-A del cerebro, los mismos donde actúan las benzodiacepinas o sedantes químicos. No obstante esta similitud de acción, el efecto en cuanto a potencia farmacológica es más bajo en el lúpulo. En el lúpulo se encuentra el ácido gamma aminobutírico (GABA). Algunos estudios sugieren que los suplementos de GABA pueden potenciar la liberación de la hormona de crecimiento¹⁰, o a través del sistema endocrino, que se encarga de regular, coordinar e integrar gran cantidad de procesos fisiológicos.

**AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT**

Dpto. de Salut 10 Hospital Universitario Dr. Peset

Posibles usos de esta planta medicinal, entre otros son:

- 1- Antiansiedad: El GABA actúa como un neurotransmisor inhibitorio, teniendo un efecto tranquilizante sobre el sistema nervioso central.
- 2- Inductor del sueño: Sus efectos en el insomnio podrían deberse a las propiedades tranquilizantes sobre el sistema nervioso y el cerebro.
- 3- Anticonvulsivante: El GABA es a menudo deficiente en ciertos trastornos convulsivos y motores tales como la epilepsia o la discinesia tardía.
- 4 - Antihipertensivo: El GABA puede ayudar a regular algunos mecanismos cardiovasculares implicados en la hipertensión.
- 5 - Agente anticancerígeno: Estudios recientes señalan que algunos de sus componentes pueden neutralizar las enzimas que desencadenan el crecimiento anómalo de las células produciendo tumores cancerosos, especialmente de mama¹¹ y de próstata¹².
- 6 - Agente afrodisíaco: Ciertos estudios con extractos de lúpulo han demostrado que puede ayudar a la disfunción sexual femenina que acompaña a la menopausia¹³.
- 7 - Anti-inflamatorio: La rutina tiene propiedades antiinflamatorias, demostradas en algunos animales y en modelos *in vitro*¹⁴.
- 8 - Anticoagulante: La rutina puede ayudar en la prevención de coágulos de sangre y reducir los riesgos de ataques cardíacos y embolias¹⁵.
- 9 - Anti-bacteriano: Las proantocianidinas, en especial la tipo A, tienen un papel preventivo en la infección del tracto urinario¹⁶.

La Enuresis en niños

La enuresis es un problema frecuente. Aproximadamente el 15-20% de los niños de 7 años de edad, regularmente se orinan en la cama¹⁷ y el problema puede persistir en la adolescencia e incluso, ocasionalmente, en la vida adulta. Los chicos lo padecen con más frecuencia que las chicas y puede haber un factor familiar. Hay tres mecanismos patogénicos que tienen el suficiente apoyo científico para ser considerados, como son: la poliuria nocturna, la hiperactividad nocturna del músculo detrusor de la vejiga y un umbral elevado para el despertar. Todos ellos pueden depender, a su vez, de un trastorno subyacente común a nivel del tronco cerebral.

Se pueden diferenciar dos grados de pacientes, los de grado 1 y los de grado 2. Los pacientes de grado 1 son todos aquellos que tienen algún tipo de incontinencia urinaria y los pacientes de grado 2 son todos los pacientes de grado 1 que han tenido algún tipo de tratamiento contra la enuresis en los que, por algún motivo, No se ha obtenido ningún resultado, ni con terapias (como las alarmas) ni con fármacos/medicamentos (como la desmopresina). Estos pacientes se les puede denominar como “rebeldes” para los tratamientos. Así mismo, la enuresis puede

**AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT**

Dpto. de Salut 10 Hospital Universitario Dr. Peset

complicarse todavía más, es decir sin factores subyacentes como diabetes, enfermedad renal o malformaciones urogenitales, siendo la enuresis simple la forma más común.

La primera línea de tratamiento de la enuresis es la alarma de enuresis, que tiene un potencial curativo muy alto, pero requiere mucho trabajo y motivación. Por ello, hay muchas familias que no pueden llevarlo a cabo adecuadamente. En estos casos la desmopresina, que es un sustituto sintético de la vasopresina, la hormona que reduce la producción de orina, puede ser el tratamiento de elección. La desmopresina tiene riesgos y efectos adversos, puede producir hiponatremia, que puede llegar a ser grave si se combina con una ingesta excesiva de líquidos¹⁸. Para los niños que no responden a la desmopresina, hay otros tratamientos, como los anticolinérgicos (oxibotunina, tolterodina y propiverina) que son útiles como terapia adyuvante¹⁹. No son fármacos que conlleven una importante toxicidad pero pueden producir ó agravar una situación de estreñimiento. Así mismo, la imipramina es un antidepresivo tricíclico que se ha utilizado como terapia antienurética. Los estudios dan una tasa de respuesta de aproximadamente el 50%. La razón de este efecto no está clara, pero lo más probable es que esté vinculado a la acción noradrenérgica cerebral²⁰. La imipramina se utiliza sólo en el tratamiento de la enuresis resistente a la desmopresina, ya que los efectos secundarios en su mayoría los cambios de humor pueden ser molestos, son frecuentes y una sobredosis puede poner en riesgo la vida del paciente²¹.

Por último, las modalidades de tratamiento alternativos, como la acupuntura y la hipnoterapia, están muy difundidas. Sin embargo, no se dispone de evidencias científicas para su empleo como para justificar su uso como terapia estándar²².

La aromaterapia utiliza los aceites esenciales extraídos de las plantas. Su utilización se puede hacer a través de la vaporización de estos extractos en el dormitorio o en la almohada, así como aplicando unas gotas en un paño o compresa que se deje cerca de la cabecera de la cama. Uno de los remedios tradicionales para dormir consistía en hacerlo sobre una almohada rellena de flores de lúpulo. Precisamente el uso del extracto de la flor del lúpulo como terapia relajante e inductora del sueño en niños ha permitido observar que estos niños, que presentaban enuresis, no la mostraron mientras se les administraba la aromaterapia. Basándose en sus propiedades relajantes, se ha propuesto al lúpulo como una terapia alternativa para el tratamiento de la enuresis.

La SINORINA (de Laboratec S.L.) es un producto nuevo recientemente comercializado y disponible en farmacias, en el que sus principales ingredientes activos del extracto de la flor del lúpulo son la rutina, los taninos concentrados (proantocianidinas) y el ácido gamma-aminobutírico (GABA).

La composición del producto es la siguiente: Aceite de almendra dulce, acetato de tocoferil, palmitato de ascorbilo, 2% de extractos de la flor de *Humulus Lupulus*. Cada vial proporcionado por Laboratec S.L. contiene 20 ml.

Anexo, calidad del producto

Certificados de control de calidad del producto:

ISO 9001:2000 Certificados

- Hop Products Australia



AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT

Dpto. de Salut 10 Hospital Universitario Dr. Peset

- Botanix Ltd.
- John I. Haas, Inc.
- Joh. Barth & Sohn GmbH & Co.
- NATECO2 GmbH & Co.
- Hopfenveredlung St. Johann GmbH & Co.

ISO 14001:2004 Environmental Certificados (Europa)

- NATECO 2GmbH & Co.
- Hopfenveredlung St. Johann GmbH & Co.

Kosher Certificados

- NATECO2 GmbH & Co.
- Hopfenveredlung St. Johann GmbH & Co.
- Betatec Hop Products and John. I. Haas, Inc.
- Botanix Ltd.

Organic Certificados (Europa)

- Hopfenveredlung St. Johann GmbH & Co.
- Joh. Barth & Sohn GmbH & Co.
- Hopfenveredlung St. Johann GmbH & Co.

<http://www.barthhaasgroup.com/>

2 HIPÓTESIS

El extracto de la flor del lúpulo presenta propiedades calmantes y relajantes demostradas. Ello puede tener un efecto beneficioso sobre la enuresis nocturna en los niños.

Las hipótesis que Laboratec S.L. propone son:

- Que alguno de los componentes del *humulus lupulus* ayuda a controlar la retención de orina durante la noche.
- Que usando los extractos de la flor del lúpulo contenidos en un producto comercializado (SINORINA) puede ayudar a prevenir y/o eliminar la enuresis nocturna.

3 OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio piloto es demostrar que con el uso de la SINORINA, que es un extracto de la flor del lúpulo, que por sus propiedades y principios activos naturales, además de las cualidades que se le conocen como relajante y tranquilizante, puede ayudar a controlar los escapes de orina (micción urinaria) en niños con problemas de incontinencia urinaria cuando el niño está durmiendo. Estas propiedades se encuentran en los agentes volátiles que están en el aroma que desprende este producto.

4 MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos



AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT

Dpto. de Salut 10 Hospital Universitario Dr. Peset

Los niños del grupo estudio han sido niños de 5 a 7 años (edad en que ya es habitual un control nocturno completo de la emisión de orina) afectados de enuresis de grado 2, es decir sin trastornos asociados como diabetes, infecciones urinarias, malformaciones urogenitales ó nerviosas ó estreñimiento y con resistencia a tratamientos para la enuresis diagnosticada.

Cálculos de muestreo

Deseamos evaluar si el empleo de la SINORINA es mejor que la evolución natural en la contención de la orina a esta edad. Sabemos por datos previos que la contención espontánea a esta edad es de alrededor del 70% y consideramos clínicamente relevante si la SINORINA lo hace en un 90%. Nuestro nivel de riesgo lo fijamos en 0.05 y deseamos un poder estadístico de un 80%.

$$n = \frac{\left[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)}$$

$$p = \frac{0.7 + 0.9}{2} = 0.8$$

$$n = \frac{\left[1.645 * \sqrt{2 * 0.8(1-0.8)} + 0.842 * \sqrt{0.7(1-0.7) + 0.9(1-0.9)} \right]^2}{(0.7 - 0.9)^2}$$

Número de muestreo n = 48 pacientes.

Distribución del estudio

Se realizó el estudio en dos grupos: al grupo estudio se le administró la SINORINA con 25 niños y al otro grupo (grupo placebo) con 23 niños se le administró la misma composición que la SINORINA pero sin el extracto esencial de la flor del lúpulo (preparado por la misma casa comercial en un envase idéntico al que contiene el producto del estudio). La adjudicación del producto a los grupos se realizó de manera aleatoria por muestreo consecutivo. Ni el médico ni la familia sabían si se les estaba administrando el producto ó el placebo. Los niños fueron incluidos en el estudio a medida que acudían para su valoración en las consultas externas de Pediatría General del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.

Composición

Se utilizó extractos de lúpulo con la siguiente composición:

- Aceite de almendra dulce, acetato de tocoferil, palmitato de ascorbilo, 2% de aceite esencial de *Humulus Lupulus*, y extracto de *Flor de Lúpulo*. Cada vial contiene 20 ml.

**AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT**

Dpto. de Salut 10 Hospital Universitario Dr. Peset

Se seleccionaron niños con problemas de control urinario durante la noche de la base de datos de la sección de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Peset para someterlos al estudio de la SINORINA que a continuación se detallan:

Grupo PLACEBO, con la administración de los mismos compuestos que la SINORINA pero sin los principios activos del extracto de la flor del lúpulo, sin efectos terapéuticos.

Grupo ESTUDIO, a este grupo se le suministró el producto elaborado por Laboratec S.L. (SINORINA).

Estadística

El estudio estadístico de los datos se efectuó por el test t de Student en el caso de variables cuantitativas (las variables figuran en el cuaderno de recogida de datos).

Normativa

La recogida de datos se hizo de conformidad con las normas sobre experimentación humana cumpliendo el código de Nuremberg, las declaraciones de Helsinki (1964), de Tokio (1975), Venecia (1983), Hongkong (1989), Sydney y directiva complementaria, directiva 91/507/CE, R.D. 561/1993, convenio de Bioética del Consejo de Europa (BOE 20-10-99), y código de Ética y Deontología médica vigente. A cada paciente se le solicitó un permiso, por escrito, para poder realizar el estudio de contraste de información.

5 METODOLOGÍA**Utilización:**

Cuando el niño se acueste por la noche, colocar un total de 12 ó 14 gotas diarias en una o dos toallitas desmaquillantes, o en algodón. Las toallitas se colocarán en la mesita de noche ó en su defecto lo más cerca posible del niño, con la puerta de la habitación casi cerrada ó cerrada (para potenciar su efecto).

Seguimiento

La recogida de datos se efectuó en un diario en el que los padres anotaron los días que el niño/a tenía escape de orina por la noche y la cantidad aproximada (mucho, bastante, poco), así como la hora de irse a dormir, el cantidad de liquido tomado (agua). El estudio clínico se planteo en tres tiempos:

15 días en situación basal (sin llevar nada)

15 días con la SINORINA

15 días después de retirar la SINORINA.

6 INTERÉS CIENTÍFICO-MÉDICO

Al tratarse de un producto inocuo y sin efectos secundarios puede ser una alternativa al tratamiento de la enuresis nocturna simple en los niños. Esta situación produce una

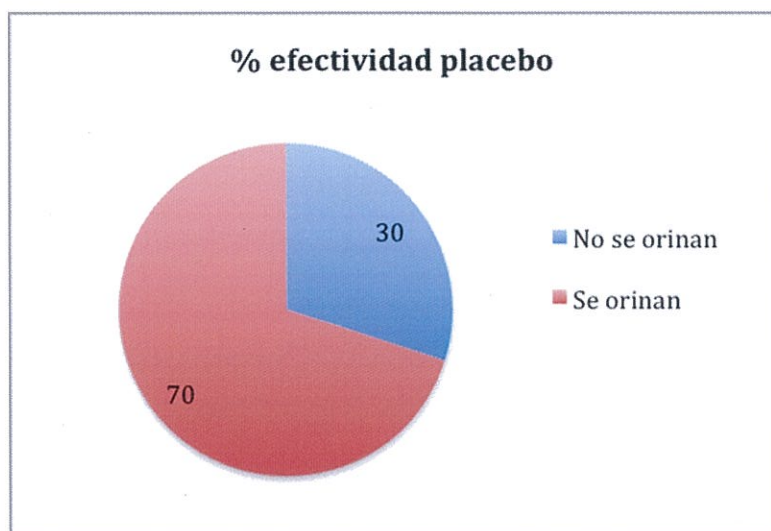


intranquilidad importante en la familia y dificulta la vida de relación de los niños, ya que limita sus salidas en excursiones, campamentos y otros. En caso de ser efectivo, puede ser la base para la investigación en los componentes activos del *Humulus Lupulus* responsables de este efecto y de sus acciones a nivel del sistema nervioso y aparato urinario tanto en pacientes de corta edad como en adultos.

7 RESULTADOS

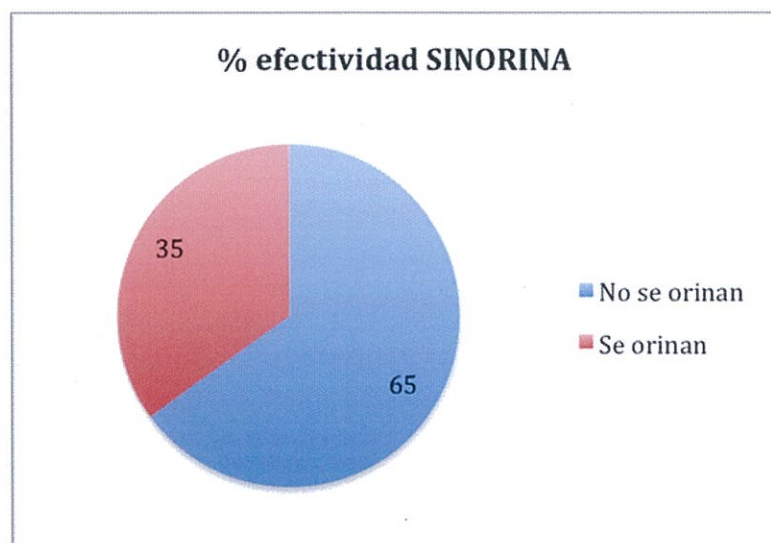
Después de analizar los datos obtenidos de los cuadernos de recogida de datos y observando los pañales que los niños han mojado durante la noche, se ha sacado el porcentaje de efectividad del producto SINORINA.

Fig. 1: Representación gráfica del grupo placebo



Se observa un porcentaje alto del 70% de niños que se orinan en el grupo placebo, n = 23.

Fig. 2: Representación gráfica del grupo SINORINA



El porcentaje de niños que no se orinan con el producto es del 65%, n = 25.



8 CONCLUSIONES

Tras la realización del estudio clínico en los niños con enuresis nocturna de grado 2 diagnosticada por el pediatra de atención primaria y remitido al hospital por dicho motivo podemos afirmar que la actividad de la efectividad demostrada del producto SINORINA es del 65%. A efectos de uso con niños con enuresis nocturna de grado 1, el porcentaje de efectividad debe de ser mayor, datos no estudiados en este estudio piloto, puesto que con pacientes de grado 2 tiene más efectividad que la desmopresina.

Como se ha demostrado, las propiedades de la SINORINA para controlar los escapes de orina en infantes, sería de gran interés analizar con más detalle los principios activos del extracto de la flor del lúpulo.

Se recomienda usar la SINORINA como terapia de primer tratamiento (por su alto grado de efectividad) para tratar la incontinencia urinaria en niños y/o posiblemente en adultos.

9 BIBLIOGRAFÍA

Nota: La bibliografía fue aportada por Laboratec S.L en colaboración con el departamento de Pediatría del Hospital Dr. Peset.

1. Botanical-online.com (<http://www.botanical-online.com/medicinalslupulo.htm>)
2. Langezaal, C R, Chandra A, Scheffer JJ. Antimicrobial Screening of Essential Oils and Extracts of Some Humulus Lupulus L. Cultivars. Pharmaceutisch weekblad. Scientific edition 14, no. 6 (1992): 353-6.
3. De Keukeleire, D. Fundamentals of Beer and Hop Chemistry. Química Nova 23, no. 1 (2000): 108-112.
4. Tagashira M, Watanabe M, Uematsu N. Antioxidative activity of hop bitter acids and their analogues. Biosci, Biotechnol Biochem. (1995) 59(4): 740-2.
5. Fortes AM, Santos F, Pais MS. Organogenic nodule formation in hop: a tool to study morphogenesis in plants with biotechnological and medicinal applications. J Biomed Biotechnol. (2010) pii: 583691.
6. Lee KM, Jung KS, Song DK, Krauter M, Kim HY. Effects of Humulus lupulus extract on the central nervous system in mice. Planta Med. (1993) 59 (Suppl), A691.
7. Koetter U, Schrader E, Käufeler R, Brattström A: A randomized, double blind, placebo-controlled, prospective clinical study to demonstrate clinical efficacy of a fixed valerian hops extract combination (Ze 91019) in patients suffering from non-organic sleep disorder. Phytother Res, (2007) 21 (9): 847-51.
8. Dimpfel W, Suter A: Sleep improving effects of a single dose administration of a valerian/hops fluid extract – a double blind, randomized, placebo-controlled sleep-EEG study in a parallel design using electro- hypnograms. Eur J Med Res, (2008) 13(5): 200-4.
9. Schiller, H, Forster A, Vonhoff C, Hegger M, Biller A, Winterhoff H. Sedating Effects of Humulus Lupulus L. Extracts. Phytomedicine (2006) 8 (13): 535-41.
10. Weeks BS. Formulations of Dietary Supplements and Herbal Extracts for Relaxation and Anxiolytic Action: Relarian." Medical Sci Monl (2009) 15 (11): 256-62.



AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT

Dpto. de Salut 10 Hospital Universitario Dr. Peset

11. Monteiro R, Faria A, Azevedo I, Calhau C. Modulation of breast cancer cell survival by aromatase inhibiting hop (*Humulus lupulus* L.) flavonoids. J Steroid Biochem Mol Biol. (2007) 105 (1-5): 124-30.
12. Delmulle L, Bellahcène A, Dhooge W, Comhaire F, Roelens F, Huvaere K, Heyerick A, Castronovo V, De Keukeleire D. Anti-Proliferative Properties of Prenylated Flavonoids From Hops (*Humulus Lupulus* L.) in Human Prostate Cancer Cell Lines. Phytomedicine (2006) 13, (9-10): 732-4.
13. Mazaro-Costa R, Andersen ML, Hachul H, Tufik S. Medicinal Plants As Alternative Treatments for Female Sexual Dysfunction: Utopian Vision or Possible Treatment in Climacteric Women? J Sex Med (2010) 7, (11): 3695-714.
14. Guardia T, Rotelli AE, Juarez AO, Pelzer LE: Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat. Farmaco (2001) 56:683-7.
15. Jasuja R, Passam F. H, Kennedy D. R, Kim, S H, van Hessem L, Lin L, Bowley S, R, Joshi S. S, Dilks J. R, Furie B, Furie B. C and Flaumenhaft R. Protein disulfide isomerase inhibitors constitute a new class of antithrombotic agents (2012) -122.
16. Howell AB, Reed JD, Krueger CG, Winterbottom R, Cunningham DG, Leahy M: A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. Phytochemistry (2005) 66:2281-91.
17. Glazener CM, Evans JH: Desmopressin for nocturnal enuresis in children. Cochrane database of systematic reviews (Online) 2002:CD002112.
18. Robson WL, Nørgaard JP, Leung AK Hyponatremia in patients with nocturnal enuresis treated with DDAVP. Eur J Pediatr (1996) 155:959-962.
19. Austin PF, Ferguson G, Yan Y, Campigotto MJ, Royer ME, Coplen DE. Combination therapy with desmopressin and an anticholinergic medication for nonresponders to desmopressin for monosymptomatic nocturnal enuresis: randomized, double blind, placebo-controlled trial. Pediatrics (2008) 122:1027- 1032.
20. Gepertz S, Nevés T Imipramine for therapy resistant enuresis: a retrospective evaluation. J Urol (2004) 171:2607-2610.
21. Varley CK. Sudden death of a child treated with imipramine. Case study. J Child Adolesc Psychopharmacol (2000) 10:321-325.
22. Glazener CM, Evans J, Cheuk DK. Complementary and miscellaneous interventions for nocturnal enuresis in children. Cochrane Database Syst Rev (2005) 18:CD005230.

El presente Estudio Clínico se inició en Septiembre del 2011 y finalizó en Diciembre del 2012.

En Valencia, a 18 de Enero de 2013.



C.I.F: G98073760



Fundación para el Fomento de la
Investigación Sanitaria y Biomédica
de la Comunitat Valenciana

Fdo: Dra. Pilar Codoñer Franch
Nº Colegiada 7509
Jefe del Servicio de Pediatría,
Hospital Universitario Dr. Peset.
Valencia, España