

UTILIZACIÓN DEL HIDRATO DE CLORAL EN PEDIATRÍA. USOS CLÍNICOS, PREPARACIONES GALÉNICAS Y EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL

Campo Angora, M., *Doctora en Farmacia, Farmacéutica Residente*; **Albiñana Pérez, M. S.**, *Licenciada en Farmacia, Farmacéutica Residente*; **Ferrari Piquero, J. M.**, *Licenciado en Farmacia, Farmacéutico Adjunto*; **Herreros de Tejada y López-Coterilla, A.**, *Doctor en Farmacia, Jefe de Servicio*

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Palabras clave:

Hidrato de cloral. Pediatría. Sedantes. Procedimientos diagnósticos. Preparaciones galénicas. Soluciones orales.

Resumen:

El hidrato de cloral es una de las sustancias medicinales clásicas que se sigue utilizando en las farmacias de los hospitales para elaborar fórmulas magistrales, especialmente para su administración como sedante en niños antes de procedimientos diagnósticos. En este trabajo se revisa el uso del hidrato de cloral en pediatría y se describe la experiencia de nuestro servicio de farmacia en la preparación de soluciones orales.

USE OF CHLORAL HYDRATE IN PEDIATRICS. CLINICAL USES, GALENIC PREPARATIONS AND A HOSPITAL EXPERIENCE

Key words:

Chloral hydrate. Pediatrics. Sedatives. Diagnostic procedures. Galenic preparations. Oral solutions.

Summary:

Chloral hydrate is a traditional medical substance still used in hospital pharmacies for the preparation of formulas, particularly to administer to children before diagnostic procedures. The use of chloral hydrate in pediatrics is reviewed and the experience of our hospital pharmacy service in preparing oral solutions is described.

Farm Hosp 1999;23(3):170-175

Correspondencia: Mercedes Campo Angora. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Ctra. de Andalucía, km 5,400. 28041 Madrid

Fecha de recepción: 3-11-1998

Farm Hosp 1999;23(3):170-175

INTRODUCCIÓN

De entre todas las sustancias medicinales clásicas, quizá sea el hidrato de cloral una de las que conservan mayor vigencia, ya que se sigue utilizando para la preparación de formulaciones en las farmacias de los hospitales. Es el sedante más usado en niños, especialmente en procedimientos diagnósticos que requieren la inmovilidad del paciente (1-3). El amplio uso del hidrato de cloral en los servicios de pediatría nos llevó a realizar el presente trabajo, con el objeto de revisar la literatura más actual sobre el tema y describir la experiencia de la farmacia de nuestro hospital en la elaboración de distintas soluciones orales del mismo.

Historia

El hidrato de cloral puede considerarse como el más antiguo de los hipnóticos. Se sintetizó hace más de ciento cincuenta años, pero no se usó en clínica hasta que en 1869 Liebreich empezó a administrarlo como sedante en Berlín (4). Sin embargo, el descubrimiento de su efecto se debe a Trachtenberg, un investigador de la Universidad de Tartu, en Estonia, que observó cómo el hidrato de cloral en sangre alcalina se disociaba en los ácidos clorhídrico y fórmico. Así, decidió estudiar los efectos que producía este compuesto administrándolo primero él mismo y después a sus pacientes. Concluyó que 8 g de hidrato de cloral distribuidos en dosis de 4 g producían un efecto hipnótico. Trachtenberg publicó sus observaciones en su tesis doctoral en 1861 y transmitió estos conocimientos a sus alumnos cuando, posteriormente, se convirtió en profesor de la citada universidad (5).

Hasta mediados de siglo el hidrato de cloral se usó especialmente en ancianos como «medicamento para dormir» debido a las escasas reacciones paradójicas,

como excitación o confusión, que produce (4). Hoy día se usa, principalmente, como sedante en pediatría (1-3) antes de procedimientos como tomografía axial computarizada, resonancia magnética, etc.

Propiedades farmacológicas

La vía de administración del hidrato de cloral puede ser oral o rectal. Se absorbe rápidamente y se metaboliza en hígado, eritrocitos y riñones a tricloretanol (activo) y ácido tricloroacético (inactivo). La unión a proteínas del metabolito activo es del 70-80% y la vida media de cuatro a doce horas. El tricloretanol se conjuga con el ácido glucurónico y el producto se excreta, en su mayor parte, por la orina y, en menor grado, por la bilis (6).

El hidrato de cloral y el tricloretanol son lo bastante liposolubles como para atravesar por permeabilidad las membranas plasmáticas e introducirse en las células de todo el organismo. El fármaco posee propiedades hipnóticas y anticonvulsivantes similares a los barbitúricos, pero su mecanismo de acción no se conoce completamente (5). La rapidez con la que induce el sueño (treinta a sesenta minutos) se atribuye al compuesto original, mientras que la duración prolongada de la acción (cuatro a ocho horas) se debe a su metabolito activo. Se trata de un hipnótico que raramente ocasiona excitación o resaca y que produce ligera depresión del sistema nervioso central, quietud y sueño con una mínima alteración de la fase REM. A dosis sedantes prácticamente no ejerce efecto sobre la respiración y la tensión sanguínea y los reflejos sólo se deprimen ligeramente, por lo que el paciente puede despertarse completamente despabilado (8).

Las dosis utilizadas en pediatría son de 50 a 100 mg por kilogramo de peso. Sin embargo, con estas dosis la sedación es inadecuada en el 30-40% de los pacientes, por lo que es necesario aumentarlas, recomendándose no sobrepasar los 2 g y poniendo especial precaución al administrarse a niños con problemas neuromusculares (9). Este medicamento está contraindicado en niños con marcado deterioro hepático o renal, úlcera péptica, estados depresivos y, quizá, debe evitarse en pacientes con enfermedad cardíaca grave.

El hidrato de cloral es, generalmente, bien tolerado cuando se administra en una sola dosis. Las reacciones adversas más comunes (náuseas, vómitos y dolor epigástrico) se deben a una irritación local transitoria y aparecen inmediatamente después de la ingestión (10). La toxicidad de este compuesto se ha asociado con concentraciones plasmáticas de tricloretanol de 30-100 µg/ml y cuando se superan los 100-200 µg/ml se puede producir un estado de coma o la muerte (11).

Aunque este sedante se utiliza mucho en neonatos (12), en estos niños es especialmente tóxico cuando se usa para producir una sedación prolongada, debido a la acumulación de tricloretanol, cuya vida media está aumentada en recién nacidos, alcanzando valores tres o cuatro veces superiores a los de un adulto (13). Esta disminución en el aclaramiento plasmático se ha identificado

como la causa del aumento de la bilirrubina directa (14) y de la depresión neurológica central que se produce, especialmente, en pacientes con ventilación mecánica (15) a los que se administran dosis repetidas de hidrato de cloral durante un período largo de tiempo.

Recientemente se ha hablado mucho de la capacidad del tricloroetileno para inducir un carcinoma hepatocelular en ratones, pero no se han realizado suficientes estudios que demuestren su carcinogenicidad en humanos (4) y los existentes sólo han descrito una posible influencia de este compuesto en el desarrollo de tumores hepáticos previos, cuando se administra a dosis altas y de forma crónica (2). El *Committee on Drugs* y el *Committee on Environmental Health* (9) establecen que el hidrato de cloral presenta una baja toxicidad siempre que se use la dosis recomendada y durante un período corto de tiempo.

USOS CLÍNICOS

En España el hidrato de cloral prácticamente se usa sólo en los niños antes de procedimientos diagnósticos que requieren sedación sin pérdida de consciencia (16), como en la obtención de una imagen por resonancia magnética o por tomografía axial computarizada (TAC), una prueba de función pulmonar, etc.

En algunos países además se utiliza en adultos como tratamiento del insomnio y, junto con opiáceos y benzodiazepinas, en analgesia posoperatoria (16, 17).

Se han publicado varios ensayos comparativos frente a placebo o frente a otro principio activo de referencia (18-20), llegando a la conclusión de que la eficacia y tolerancia del hidrato de cloral no son muy diferentes a las de otros sedantes. Por otro lado, existen estudios que, a pesar de sus limitaciones metodológicas, han demostrado que el hidrato de cloral es eficaz y útil como sedante para las indicaciones pediátricas que se relacionan a continuación.

Medicación previa a procedimientos diagnósticos

Tomografía axial computarizada (TAC)

Con el fin de mantener inmovilizados a los niños durante la realización de una TAC, Greenberg et al (21) administraron dosis de 80-100 mg/kg de hidrato de cloral (dosis máxima total de 2 g) a 295 niños, entre los que se efectuaron 326 exámenes por TAC. Aparecieron efectos colaterales, especialmente vómitos, en un 4,3% de los niños y síntomas respiratorios e hiperactividad en un 2%. La sedación mantuvo inmóviles al 93% de los niños estudiados durante el examen radiológico, por lo que sólo se necesitó repetir el proceso en el 7% restante.

Resonancia magnética nuclear

La resonancia magnética nuclear (RMN) es un proceso más lento que la TAC, por lo que existen más posibi-

lidades de que el paciente pueda realizar algún movimiento. Por esta razón algunos niños que no requieren sedación para un examen tipo TAC la necesitan con la RMN. El sedante más seguro y efectivo para esta prueba diagnóstica es el hidrato de cloral, que se usa en dosis más altas de lo habitual. Así, en un estudio (22) con 300 niños de edades comprendidas entre un mes y once años se utilizaron 100 mg/kg (dosis máxima: 2,5 g) de hidrato de cloral antes de la realización de la RMN. Se consideró que el procedimiento se había completado cuando se obtenían como mínimo el 95% de las imágenes claras y sin signos de movimiento del paciente. Se observó que a medida que aumentaba la edad, el tiempo en el que los niños permanecían sedados disminuía. Los niños menores de dos años estaban sedados durante el 96% del examen y los mayores el 81% del tiempo. La edad del paciente es un factor limitante del uso del hidrato de cloral para este tipo de procedimientos y en niños mayores de seis a siete años se debería recurrir a otro tipo de sedación, probablemente por vía parenteral (23).

Pruebas de función pulmonar

El hidrato de cloral se usa en pruebas de función pulmonar en niños (dosis: 50-100 mg/kg) debido a que no afecta significativamente a los parámetros respiratorios. Sin embargo, la mayoría de los estudios existentes se han realizado en animales o en niños sanos, no en enfermos. Existen casos (24) de niños con apnea obstructiva del sueño en los que se ha producido un fallo respiratorio después de la administración de hidrato de cloral. En niños con episodios de bronquiolitis aguda o enfermedad de Leigh también se ha observado depresión respiratoria posterior a la sedación con hidrato de cloral.

Electrocardiografía

Según un estudio llevado a cabo en 405 niños de tres semanas a catorce años de edad, con sospecha o evidencia de enfermedad cardíaca congénita, el hidrato de cloral es un agente seguro y eficaz para sedar a estos niños antes de la realización de un electrocardiograma. La dosis utilizada en el estudio fue de 25-125 mg/kg. La sedación fue efectiva en el 98% de los niños. El tiempo que duró el procedimiento fue de 1,6-5,2 horas, por lo que algunos niños recibieron más de una dosis. Ningún niño presentó cambios clínicamente significativos en los parámetros cardíacos ni en la presión sanguínea durante la sedación. Sin embargo, disminuyó el porcentaje de saturación de oxígeno en el 6% de los niños, especialmente en aquellos que presentaban trisomía 21 (25).

Electroencefalografía

En algunos centros pediátricos el hidrato de cloral se utiliza para sedar a algunos niños, poco cooperadores,

antes de realizarles un electroencefalograma (EEG). Con el propósito de averiguar si el hidrato de cloral o sus metabolitos modifican el EEG se administró esta sustancia por vía rectal (50-77 mg/kg) a 13 niños con epilepsia y otros desórdenes neurológicos. En nueve de los niños no se observó ningún cambio en el EEG después de la administración de hidrato de cloral. En tres niños disminuyó la actividad epiléptica y en un niño aumentó significativamente. En general, el hidrato de cloral administrado a dosis sedantes antes de realizar un EEG no produce ninguna modificación en el mismo, pero a veces es capaz de originar cambios que podrían alterar su interpretación (25).

Unidades de cuidados intensivos

Los niños hospitalizados normalmente presentan estrés y ansiedad que se acentúan en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) debido a los procedimientos tecnológicos, niveles de luz y sonido y presencia de personas extrañas. Con el objeto de estudiar la utilización de sedantes en estas unidades se realizó una encuesta en las UCIP de 45 hospitales de EE. UU. y Canadá. En el cuestionario se preguntaba por la frecuencia de uso de los distintos sedantes y el grado de satisfacción conseguida. El hidrato de cloral fue el más utilizado después de la morfina y los encuestados se mostraron «muy satisfechos» con su eficacia (27).

Servicios de urgencias pediátricas

La experiencia con el hidrato de cloral en los servicios de urgencias pediátricas es bastante limitada (28). Con el fin de comprobar la eficacia sedante de este compuesto en un servicio de urgencias pediátricas se realizó un estudio no aleatorizado en dos grupos de pacientes. El grupo experimental estaba formado por 42 niños (uno a diez años) a los que se administró 25-50 mg/kg de hidrato de cloral antes de someterse a algún tipo de procedimiento, que se compararon con 53 niños que servían de control. La sedación se valoró de 1 (mala) a 4 (excelente), según la cooperación del paciente para completar el proceso. Por grupos de edad, la mayor diferencia se encontró en los niños menores de cuatro años (grupo experimental: 3,00, y grupo control: 2,32), mientras que en los mayores de seis años la cooperación fue muy parecida en los dos grupos (experimental: 2,86, y control: 2,75) (29).

Oftalmología

Con el fin de valorar la administración de altas dosis de hidrato de cloral como una alternativa a la anestesia en pacientes pediátricos que no colaboran con los exámenes oftalmológicos de rutina, se realizó un estudio en 302 niños (de un mes a cinco años de edad), monitorizándolos durante todo el procedimiento. En el 88% de

los casos se pudo completar el examen sin necesidad de administrar dosis suplementarias. No se observaron efectos adversos y se concluyó que el hidrato de cloral era un sedante seguro y eficaz para administrar previamente a exámenes oftalmológicos en niños (30).

Cirugía dental

En un estudio aleatorizado a doble ciego se examinaron los efectos sedantes del hidrato de cloral administrado junto con óxido nitroso en 19 niños (de diecinueve a cuarenta y un meses de edad) que se sometieron a procedimientos dentales. Los pacientes recibieron placebo o 50 mg/kg de hidrato de cloral durante dos visitas diferentes. Además se les administró óxido nitroso y oxígeno por inhalación a una concentración del 50% a ambos grupos. En el 74% de los pacientes que recibieron hidrato de cloral y óxido nitroso se obtuvo una sedación calificada de «muy buena» o «excelente», a diferencia del otro grupo de niños (31).

En general puede decirse que en España el hidrato de cloral se usa como sedante en casos que reúnen tres condiciones: en niños, en el hospital y antes de procedimientos diagnósticos que no requieren administraciones repetidas.

PREPARACIONES GALÉNICAS

El cloral (2,2,2-tricloroacetaldehído) es un aceite inestable que no se presta para formulaciones farmacéuticas. Por ello se introdujo en medicina como hidrato de cloral ($\text{CCl}_3\text{CH}(\text{OH}_2)$) que se presenta en cristales incoloros, translúcidos, de olor aromático intenso, picante y ligeramente acre, con sabor algo amargo y cáustico, muy soluble en agua, etanol y éter. Por su sabor desagradable y su acción irritante de la mucosa gástrica se aconseja su administración oral en soluciones diluidas (32, 33).

Según los países (por ejemplo, en EE. UU., Canadá, Australia y Gran Bretaña), el hidrato de cloral se comercializa bajo diferentes formas solubles o en cápsulas (11). En España está comercializado en solución con procaína y otras sustancias para uso tópico como analgésico dental (34). Pero como sedante sólo está disponible en hospitales bajo la forma de preparaciones magistrales, generalmente jarabes (35-33) y enemas (37).

Existe algún estudio (39) en el que se ha observado que el hidrato de cloral cuando se administra por vía oral es más efectivo que por vía rectal. En nuestro hospital sólo se utiliza en forma de solución oral.

Experiencia en nuestro hospital

En la tabla 1 aparece una relación de las cantidades de solución de hidrato de cloral preparadas por el servicio de farmacia para los diferentes servicios del Hospital 12 de Octubre de Madrid. Se observa que durante 1997 se

Tabla 1. Consumo de hidrato de cloral (litros) por servicio del Hospital 12 de Octubre de Madrid durante 1997

Servicio	Hidrato de cloral 2,5% (litros)	Hidrato de cloral 10% (litros)	Hidrato de cloral 10% en glucosa (litros)	Total (litros)
Pediatría	—	24	—	24
Radiodiagnóstico pediátrico	—	96	96	192
UCIP*	—	192	—	192
Neonatos	10	—	—	10
Total	10	312	96	419

* Unidad de cuidados intensivos pediátricos.

elaboraron un total de 418 litros, y la mayor parte se dispensaron al servicio de radiodiagnóstico pediátrico y a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP).

Existen muchas formas de preparar el hidrato de cloral. En nuestro servicio decidimos revisar los vehículos oficiales disponibles para dar sabor, color y diluir este medicamento (40). Considerando las características fisicoquímicas y organolépticas del hidrato de cloral y que para los niños las formas líquidas resultan más aceptables, parecería lógico que al tratarse de una sustancia amarga que al disolverse en agua posee un pH de 3,5-4,4 y que está destinada a los niños, se administre en forma de jarabe, con sabor a cereza y color rojo.

En otros hospitales el hidrato de cloral se diluye en jarabe simple y se adiciona saborizante de fresa (35-38). No son muchos los estudios en los que se valore el grado de aceptación de este jarabe por parte de los niños. En la Universidad de Valencia se pidió a la enfermera que administraba este jarabe con sabor a fresa que valorase la aceptación del preparado durante un estudio de tres años de duración realizado en 596 pacientes pediátricos. El resultado fue que un 34% de los niños lo aceptaban mal, un 37% regular y sólo era bien aceptado por un 29% de los niños (24).

En nuestro hospital se hicieron diferentes pruebas utilizando el extracto seco de grosella que se usa en las preparaciones comercializadas en el Reino Unido (41). En este caso se utilizó la dilución en agua, pero no se obtuvo una mejor aceptación por parte de los niños.

Actualmente el servicio de farmacia del Hospital 12 de Octubre de Madrid realiza las preparaciones que aparecen en la tabla 2 utilizando la dilución en glucosa o en agua con sacarina adicionando esencia de limón (42), que al parecer son bien toleradas por los niños, aunque es difícil apreciar hasta qué punto mejora el sabor de la preparación.

El hidrato de cloral se volatiliza lentamente en contacto con el aire. Las soluciones acuosas se descompo-

Tabla 2. Tipos de preparaciones de hidrato de cloral realizadas en el servicio de farmacia del Hospital 12 de Octubre de Madrid

Principio activo y excipientes	Cantidad	Modus operandi
Hidrato de cloral 2,5%		
	25 g	Pesar A en mortero y triturar hasta polvo fino.
A) Hidrato de cloral.	c.s.p. 1 litro	Triturar C. Añadir a A y C alrededor de 800 ml de B. Adicionar D y agitar. Enrasar con B hasta 1 litro.
B) Agua destilada.	10 comprimidos.	
C) Sacarina.	10 gotas	
D) Esencia de limón.		
Hidrato de cloral 10%		
	100 g	Pesar A en mortero y triturar hasta polvo fino.
A) Hidrato de cloral.	c.s.p. 1 litro	Triturar C. Añadir a A y C alrededor de 800 ml de B. Adicionar D y agitar. Enrasar con B hasta 1 litro.
B) Agua destilada.	10 comprimidos.	
C) Sacarina.	10 gotas	
D) Esencia de limón.		
Hidrato de cloral 10% en glucosa 5%		
	100 g	Pesar A en mortero y triturar hasta polvo fino.
A) Hidrato de cloral.	c.s.p. 1 litro	Añadir a A de 800 ml de B y agitar. Enrasar con B hasta 1 litro.
B) Glucosa 5%.	10 gotas	
C) Esencia de limón.		

nen por la luz y pueden contaminarse con hongos si no se pone un conservante en la formulación. Por ello, el preparado obtenido se envasa en un frasco opaco que se conservará en nevera y protegido de la luz. Aunque en la bibliografía se describe una estabilidad de quince a treinta días para la solución, hemos tenido referencias de algún caso en el que se había producido una disminución del efecto farmacológico después de la primera semana. Por esta razón y también por el hecho de no adicionar conservante a la preparación se decidió dar un tiempo de caducidad más corto que el que se recoge en los datos de estabilidad consultados (6, 7, 35, 36, 38).

CONCLUSIONES

- El hidrato de cloral es un medicamento aún con gran vigencia en la práctica clínica como hemos podido comprobar al revisar su uso en la bibliografía y con nuestra propia experiencia en la farmacia del hospital.
- En general los usos del hidrato de cloral como sedante se restringen a indicaciones muy particulares: en niños, en hospital y como administración previa a procedimientos diagnósticos.
- La administración de dosis repetidas no es recomendable debido al riesgo de acumulación de metabolitos.

— Respecto a la preparación de fórmulas magistrales, la mala palatabilidad de las soluciones de hidrato de cloral constituye un problema farmacéutico que debería intentar resolverse.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lichstein R, King JC, Bice D. Evaluation of chloral hydrate for pediatric sedation. *Clin Pediatr* 1993;32:632-3.
2. Frush DP, Bissey GS III, Hall SC. Pediatric sedation in radiology: the practice of safe sleep. *AJR* 1996;167:1381-7.
3. Malis DJ, Burton DM. Safe pediatric outpatient sedation: the chloral hydrate debate revisited. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116:53-7.
4. Steinber AD. Should Chloral Hydrate Be Banned? *Pediatrics* 1993;92:442-6.
5. Kaude JV. Chloral hydrate: a historical note. *ARJ* 1997;169:1195.
6. American Hospital Formulary Service. *Drug Information 97*. Bethesda (USA); 1997;1831-3.
7. Reynolds JEF. Martindale. *The Extra Pharmacopoeia*, 31th ed. London: The Royal Pharmaceutical Society; 1996. p. 683-4.
8. Green CJ. Options for sedating children. *WJM* 1993;159:596-7.
9. Sectish TC. Use of sedation and local anesthesia to prepare children for procedures. *Am Fam Physician* 1997;55:909-16.
10. Coletti M. Hydrate de chloral: un vieux psychotrope a risque. *Prescrire* 1998;18:130-3.
11. Schultz M, Schmoldt A. Zusammenstellung therapeutischer und toxischer plasmakonzentrationsbereiche von arzneistoffen. *Plasmakonzentrationsbereiche von arzneistoffen*. *Anaesthesist* 1994;43:835-44.
12. McCarver-May DG, Kang J, Aouthmany M, et al. Comparison of chloral hydrate and midazolam for sedation of neonates for neuroimaging studies. *J Pediatr* 1996;128:573-6.
13. Mayers DI, Hindmarsh KW, Sankaran K et al. Chloral hydrate disposition following single dose administration to critically ill neonates and children. *Dev Pharmacol Ther* 1991;16:71-7.
14. Lambert GH, Muraskas J, Anderson CL, Mvers TE. Direct hyperbilirubinemia associated with chloral hydrate administration in the newborn. *Pediatrics* 1990;86:227-80.
15. Knight M. Adverse drug reactions in neonates. *J Clin Pharmacol* 1994;34:128-35.
16. San Miguel T, Vila MN, Nájera MD, Alonso JM. *Manual de formulaciones pediátricas orales (recopilación bibliográfica)*. Servicio de Farmacia. Hospital de la Arrixaca (Murcia). Barcelona; 1997. p. 77.
17. USPI. *Drug information for the health care professional 15th ed*. Rockville MD. US Pharmacopeial Convention, 1995.
18. Badalaty MM, Hout MI, Koenigsberg SR, et al. A comparison of chloral hydrate and diazepam sedation in young children critically ill neonates and children. *Pediatr Dent* 1990;12:33-7.

19. Houpt MI, Koenigsberg SR, Weiss NJ, et al. Comparison of chloral hydrate with and without promethazine in the sedation of young children. *Pediatr Dent* 1985;7:417-6.
20. Anderson BJ, Exarchos H, Lee K, et al. Oral premedication in children: a comparison of chloral hydrate, diazepam, alprazolam, midazolam and placebo for day surgery. *Anesth Intensive Care* 1990;18:185-93.
21. Greenberg SB, Faerber EN, Aspinall CL, et al. High dose chloral hydrate sedation for children undergoing CT. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15:467-9.
22. Greenberg SB, Faerber EN, Aspinall CL, Adams RC. High dose chloral hydrate sedation for children undergoing MR imaging: safety and efficacy in relation to age. *AJR* 1993;161:639-41.
23. Ronchera-Oms CL, Casillas C, Martí-Bonmatí L, et al. Oral hydrate provides effective and safe sedation in paediatric magnetic resonance imaging. *J Clin Pharm Ther* 1994;19:349-52.
24. Biban P, Baraldi E, Pettenazzo A, et al. Adverse effect of chloral hydrate in two young children with obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 1993;92:461-3.
25. Little K, Goren C, Martin GR. Safety and efficacy of chloral hydrate sedation in children undergoing echocardiography. *J Pediatr* 1996;129:287-91.
26. Thorensen M, Henriksen O, Wannag E, Laegreid L. Does a sedative dose of chloral hydrate modify the EEG of children with epilepsy? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;102:152-7.
27. Marx CM, Rosenberg DI, Ambuel B, et al. Pediatric intensive care sedation: survey of fellowship training programs. *Pediatrics* 1993;91:369-78.
28. Murphy MF. Anaesthesia and analgesia in the emergency department. *Can J Anesth* 1997;44:527-5.
29. Binder LS, Leake LA. Chloral hydrate for emergent pediatric procedural sedation: a new look at an old drug. *Am J Emerg Med* 1991;9:530-4.
30. Fox BES, O'Brien CO, Kangas KJ, et al. Use of high dose chloral hydrate for ophthalmic exams in children: a retrospective review of 302 cases. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1990;27:242-4.
31. Houpt M, Manetas C, Joshi A, et al. Effects of chloral hydrate on nitrous oxide sedation in children. *Pediatr Dent* 1989;11:26-9.
32. Del Pozo A. *Farmacia galénica especial*, 2.ª ed. Barcelona: Romagraf; 1997, p. 9-11.
33. *Real Farmacopea Española*, 1.ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1997. p. 678-9.
34. *Catálogo de especialidades farmacéuticas 98*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 1998, p. 222.
35. Palomo P, Mendaza M, Gil MA, Peralta MT, Vergara JM. Jarabe de hidrato de cloral en pruebas de audiometría. *Farm Clin* 1990;7:137-42.
36. Morell A, Bermejo T, García B, De Juana P, et al. Midazolam vs hidrato de cloral. Inducción del sueño en pacientes pediátricos. Pruebas de radiodiagnóstico. *Farm Clin* 1991;8:86-90.
37. García E, Valverde E, Utrera R, Novales J, et al. Fórmulas magistrales del servicio farmacéutico. Málaga: Complejo Hospitalario Universitario Carlos Haya; 1997, p. 118.
38. Álvarez MV, Molina A, Escrivá AM, Vilanova M, et al. *Manual de fórmulas magistrales y normalizadas*. Palma de Mallorca: Prensa Universitaria; 1992, p. 7.
39. Needleman HL, Joshi A, Griffith DG. Conscious sedation of pediatric dental patients using chloral hydrate, hydroxyzine and nitrous oxide. A retrospective study of 382 sedations. *Pediatr Dent* 1995;17:424-31.
40. Benet LZ. Principios de redacción de recetas. Vehículos, sabores y colores. En: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 8.ª ed. New York: McMillan Publishing Co; 1990. p. 1568-9.
41. BNF. *British National Formulary*, n.º 31. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 1996. p. 152.
42. Ferrari JM, Herreros de Tejada A, Luna T, et al. *Manual de fórmulas normalizadas y extemporáneas*. Madrid: Hospital 12 de Octubre. Servicio de Farmacia; 1997. p. 325-8.