



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
ESCUELA DE POSGRADO
Carrera de Especialización en Farmacia Hospitalaria

USO DEL HIDRATO DE CLORAL PARA PROCEDIMIENTOS DE
DIAGNÓSTICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.
DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN DE UN ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE
MEDICAMENTOS.

*Trabajo integrador final para acceder al
Título de Especialista en Farmacia Hospitalaria*

Farm. Susana Dutto

CÓRDOBA
REPÚBLICA ARGENTINA

-2014-



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)



Este documento se encuentra disponible en el Repositorio Digital de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

<https://rdu.unc.edu.ar/>

TRIBUNAL EVALUADOR

Coordinadora:

Dra. Sonia A. N. Uema

Integrantes:

Dra. Daniela Fontana

Dra. María Eugenia Olivera

*A mis maestros que en este andar
por la vida, influyeron con sus
lecciones y experiencias en
formarme como una persona de bien
y preparada para los retos que pone
la vida, a todos y cada uno de ellos
les dedico las páginas de esta tesis.*

AGRADECIMIENTOS

El presente Trabajo es un esfuerzo en el cual, directa o indirectamente, participaron varias personas leyendo, opinando, corrigiendo, teniéndome paciencia, dando ánimo, acompañando en los momentos de crisis y en los momentos de felicidad.

Agradezco a la Dra. Sonia Uema por haber confiado en mi persona, por la paciencia y por la dirección de este trabajo. A la Dra. María Eugenia Olivera y a la Dra. Daniela Fontana, integrantes del Tribunal Evaluador.

Gracias también a mis compañeras, que me apoyaron y me permitieron entrar en su vida durante todos estos años, de convivir dentro y fuera del aula.

A mis hijos y a mi amor que me acompañaron en este proceso que significó la especialidad y que, de forma incondicional, entendieron mis ausencias y mis malos momentos. A mis padres, que a pesar de la distancia siempre estuvieron atentos para saber cómo iba mi trabajo. A mis hermanos, a mis amigas, a mis compañeros de trabajo.

Gracias a todos.

Susana

ÍNDICE

RESUMEN	vi
SUMMARY	vii
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	7
MATERIALES Y MÉTODOS	8
2.1 Búsqueda Bibliográfica.....	8
2.2 Implementación del Estudio Piloto	8
2.3 Diagnóstico de Situación	9
2.4 Rediseño del EUM	10
RESULTADOS	11
3.1 Revisión Bibliográfica sobre Hidrato de Cloral por vía oral en pediatría.....	11
3.2 Resultados Prueba Piloto	14
3.3 Rediseño-EUM Definitivo	17
DISCUSIÓN y CONCLUSIONES	20
CONCLUSIONES.....	23
BIBLIOGRAFÍA	24
ANEXO I	28
ANEXO II	33
APÉNDICE I	34
APÉNDICE II	38

RESUMEN

El Hidrato de Cloral, entre todas las sustancias medicinales clásicas, quizá sea una de las que conservan mayor vigencia ya que es el sedante más usado en niños, especialmente en procedimientos de diagnóstico que requieren la inmovilidad del paciente: TAC, RMN, ECG, EEG, etc. Saber cómo se utilizan los medicamentos es un paso necesario para promover su uso racional.

El objetivo general de este trabajo fue realizar un estudio de utilización de medicamentos (EUM) en pacientes pediátricos sobre el Hidrato de Cloral usado previo a procedimientos de diagnóstico. Los objetivos específicos fueron: a) revisar en bibliografía las indicaciones de uso de este fármaco, vía oral, para procedimientos de diagnóstico en pediatría sus dosis y aspectos de seguridad. b) Implementar un estudio piloto para describir el uso del Hidrato de Cloral en procedimientos diagnósticos en pediatría. c) Rediseñar el protocolo para un EUM sobre el Hidrato de Cloral en un hospital pediátrico, en función de los resultados de la prueba piloto.

Se utilizaron fuentes farmacoterapéuticas relevantes para la búsqueda bibliográfica y en una primera etapa, se diseñó un protocolo para el EUM en el Hospital Pediátrico del Niño Jesús de la ciudad de Córdoba, que fue necesario adaptar en terreno para la puesta en marcha. El protocolo original incluía cuatro planillas de captura de datos, en la que se registraban 21 variables, con datos demográficos y reacciones adversas al medicamento (RAM). Se comparó con lo que se pudo implementar durante una prueba piloto de 5 meses, noviembre del 2011 a marzo del 2012, con niños entre 1 mes y catorce años de edad, para evaluar la factibilidad de realizar un estudio más amplio o definitivo después. Se implementó la fase piloto para el uso previo a EEG.

De un total de 23 pacientes observados, sometidos al procedimiento, a 6 se les administró Hidrato de Cloral. Sólo se pudieron medir 9 de las 21 variables propuestas en el protocolo original.

Las dosis utilizadas se encontraban dentro del margen descrito en bibliografía como seguras, equivalentes a 35 mg/kg/día. No se observaron RAM atribuibles al uso del medicamento desde el momento de su administración y hasta la finalización del procedimiento diagnóstico. Al utilizarse previamente a un EEG, se observó un inicio de la acción a los 30 min. y que los niños ≤ 3 años se sedaron con mayor facilidad.

Luego de la prueba piloto se rediseñó el EUM. El nuevo protocolo puede aplicarse en cualquier establecimiento asistencial, prevé hacer un análisis de situación previo con respecto al uso del fármaco, organiza un equipo de trabajo, exige un consentimiento informado y la entrega de información, post procedimiento, sobre posibles eventos adversos al paciente.

Se concluye que el Hidrato de Cloral sigue siendo un sedante eficaz y de elección en niños ≤ 5 años, con baja incidencia de toxicidad cuando se administra durante un período corto de tiempo y en dosis preestablecidas. El protocolo propuesto para realizar el EUM conforma un equipo de trabajo multidisciplinario con participación de un farmacéutico.

Palabras clave: Hidrato de Cloral, Pediatría, Técnicas y Procedimientos Diagnósticos, Utilización de Medicamentos.

USE OF CHLORAL HYDRATE FOR DIAGNOSTIC PROCEDURES IN PEDIATRIC PATIENTS.

DESIGN AND IMPLEMENTATION OF A DRUG UTILIZATION STUDY.

SUMMARY

Among all classic medicinal substances, Chloral Hydrate could be the most actual one because it is the most used sedative in children, specially in diagnostic procedures that require the patient's stationary (CT, NMR, ECG, EEG, etc.). Knowing how the medicines are used is a necessary step to promote its rational utilization.

The aim of this work was to carry out a Drug Utilization Study (DUS) of Chloral Hydrate in pediatric patients used before diagnostic procedures.

The objectives were: a) to revise the indications of per oral Chloral Hydrate in literature for diagnostic procedures in pediatrics and its prominent characteristics; b) to implement a pilot study for describing the use of per oral Chloral Hydrate in pediatric diagnostic procedures; c) to redesign the DUS protocol about Chloral Hydrate for a pediatric hospital, based on the pilot test results.

Relevant sources were utilized for searching. In the first stage, a protocol for Chloral Hydrate DUS in the Hospital Pediátrico del Niño Jesús of Córdoba city was design. The original protocol included three forms for data capture with 21 variables of demographic data and adverse drug reactions (ADR). This was compared to the implemented 5 months pilot test, carried out with children among 1 month to 14 years old, to evaluate the feasibility of doing a larger or definitive study later. The pilot test was implemented for the use of Chloral Hydrate before EEG.

From 23 patients observed, 6 were administered Chloral Hydrate. Only 9 of the 21 proposed variables of the original protocol could be measured.

The doses utilized were found within the margins described in literature as safe, equivalent to 35 mg/kg/day. No ADR related to the medicine were observed between its administering to the end of the diagnostic procedure. When used before EEG, a 30 minutes onset was observed, and ≤ 3 year old children were more easily sedated.

After the pilot test the DUS was redesigned. The new protocol can be applied to any health care facility, foresees a previous situational analysis with respect to the use of the drug, organizes a work team, and demands an informed consent and the delivery of possible adverse events information to the patient, after procedure.

It was concluded that Chloral Hydrate is still an effective and preferred sedative in ≤ 5 years old children, with low toxicity incidence when administered during a short period of time and at preestablished doses. The proposed protocol to carry out the DUS constitutes a multidisciplinary work team including a pharmacist.

Key words: Chloral Hydrate, Pediatrics, Diagnostic Techniques and Procedures, Drug Utilization.

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

La toma de decisiones para conseguir un uso eficiente de los recursos terapéuticos, requiere disponer de información y aplicar conocimientos técnicos. En el campo del medicamento, la aplicación de métodos epidemiológicos/poblacionales ofrece una alternativa para aumentar el grado de información disponible. Por una parte, se trata de integrar al máximo la información proveniente de la experiencia de uso cuando los fármacos se utilizan en condiciones habituales de la práctica clínica y, por otra parte, conocer los determinantes de su utilización.¹

Saber cómo se utilizan los medicamentos es un paso necesario para promover su uso racional. La OMS definió a los Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM) como los estudios de la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con acento especial en las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes.²

Los EUM son estudios observacionales que, habitualmente, tienen una duración limitada e incluyen a un número de pacientes no excesivamente elevado; en la mayoría de los casos, los datos se pueden analizar a partir de la aplicación de los principios de estadística descriptiva simple.² Son una forma de auditoría terapéutica, cuyo fin es identificar áreas de intervención informativa, educativa o de otro tipo, para mejorar la calidad de la terapéutica en la práctica clínica. Se pueden definir a los EUM como aquellos estudios epidemiológicos descriptivos con los que se pretende determinar cuáles son los patrones, perfiles y otras características de la oferta, la prescripción, la dispensación, el consumo, el cumplimiento terapéutico y cualquier otra faceta relacionada con los medicamentos en una población determinada, con el objetivo de conseguir, mediante el análisis de los mismos, su uso racional.¹

Típicamente, los EUM pueden abarcar todas o algunas de las siguientes etapas¹:

- Descripción de la utilización de medicamentos: proporciona una fotografía de cuál es la situación respecto a la prescripción, consumo, etc.
- Análisis cualitativo de los datos obtenidos, para identificar posibles problemas de inadecuación en términos de utilización insuficiente o excesiva en una determinada

INTRODUCCIÓN

indicación o en una población de características dadas, en comparación con sus alternativas en función de la relación beneficio/riesgo y coste/efectividad, en relación al esquema terapéutico considerado ideal o de referencia, etc.

- Identificación de áreas de intervención en función del análisis anterior.
- Evaluación del impacto de las intervenciones sobre los problemas identificados.

De acuerdo a la manera cómo se aborda el problema del medicamento, se pueden realizar EUM

- a) de la oferta:* proporcionan una descripción de cuál es el arsenal farmacoterapéutico disponible en un determinado ámbito (un país, un hospital, una organización sanitaria, etc.).¹
- b) de consumo:* suponen un método relativamente sencillo de seguimiento para detectar problemas potencialmente importantes, cuantitativamente, de inadecuación en la utilización de medicamentos en un primer nivel de análisis. También puede servir para tener una estimación aproximada de la incidencia de las reacciones adversas a un determinado fármaco.^{1,3}
- c) de prescripción-indicación:* se selecciona un fármaco o grupo de fármacos y se analizan las indicaciones para las que se prescriben.³
- d) de indicación-prescripción:* se selecciona una indicación clínica y se analizan los fármacos que se prescriben en esa indicación.³
- e) de consecuencias prácticas:* se analizan los resultados clínicos observados en la práctica relacionados con el uso del medicamento.³

Los EUM en sí sólo son la herramienta que permiten medir la magnitud del problema, disponer de una fotografía de la realidad que sirva como referencia para³:

- ✓ involucrar a los profesionales sanitarios afectados
- ✓ diseñar una intervención para mejorar o solventar los problemas
- ✓ servir como patrón de referencia para valorar el cambio tras la intervención

Las intervenciones para promocionar el uso apropiado de los medicamentos en los distintos eslabones de la cadena del medicamento casi siempre consisten en lograr cambios de actitudes en los actores involucrados.³

Los resultados de los EUM constituyen unos “indicadores” de uso de los medicamentos en el lugar y el momento en que se realizó la investigación;³ la

INTRODUCCIÓN

extrapolación de los resultados a otras poblaciones o ámbitos debe hacerse con cautela.²

Hay dos consideraciones sobre los EUM que no siempre reciben la atención apropiada: la primera es la necesidad de dar a conocer los resultados del EUM y la segunda, cómo se puede valorar el impacto derivado de la presentación de estos resultados.⁴

Los EUM que describen cómo se utilizan los fármacos en niños son escasos y, además, la mayoría de la información se refiere a niños hospitalizados.⁴

El Hidrato de Cloral es un fármaco de conocido uso en pediatría, su fórmula química es $C_2H_3Cl_3O_2$, con un Peso Molecular de 165,4.⁵ Su clasificación ATC (anatómica-terapéutica-química, por sus siglas en inglés) es N05CC01 (Ver Figura 1).⁶

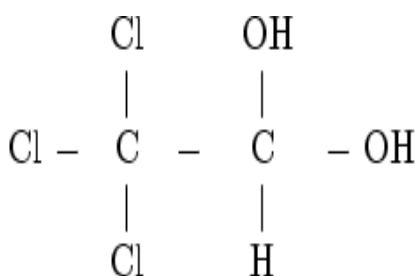


Figura 1: Fórmula Química del Hidrato de Cloral

Esta droga fue sintetizada en el año 1819 por Justus von Liebig, treinta años después volvió a adquirir relevancia científica gracias a los trabajos de Oscar Liebreich, un farmacólogo berlinés. Los estudios de experimentación en animales de laboratorio demostraron que, si se administraba a dosis lo suficientemente elevadas, podía inducir anestesia, aunque las dosis estaban muy cerca de la toxicidad.⁷

Liebreich publicó el descubrimiento de esta acción farmacológica en 1869 y sus propiedades terapéuticas algunos años más tarde, incluyendo sus estudios clínicos en humanos. Si bien, en un principio, promovió su uso con fines anestésicos, después de algunos intentos de utilizarlo como medio para liberar cloroformo de forma gradual dejó de recomendarlo con esta finalidad. Los trabajos realizados por otros investigadores indicaban que el Hidrato de Cloral en realidad liberaba cloroformo, aunque en cantidad insuficiente para ocasionar un efecto anestésico.⁷

INTRODUCCIÓN

Las acciones farmacológicas del Hidrato de Cloral se resumieron de la siguiente manera: inducción del sueño, pérdida de sensibilidad, disminución de la temperatura corporal y relajación muscular extrema. Poco tiempo después fue ampliamente aceptado en numerosos países y la bibliografía acerca de este compuesto se expandió con rapidez. La inmediata popularidad del Hidrato de Cloral puede inferirse a partir de los datos de fabricación de este compuesto. Mientras que en 1869 se disponía sólo de unos gramos de Hidrato de Cloral, durante algunos meses las cifras de producción alcanzaron el orden de toneladas.⁷

La introducción del Hidrato de Cloral en medicina, dentro del ámbito de los sedantes, fue realmente bienvenida pues permitió evitar el uso de fármacos opiáceos derivados de la papaverina, que eran los sedantes más usados del siglo XIX. Comunicaciones retrospectivas sobre los efectos adversos descubiertos durante la primera década de uso continuado del Hidrato de Cloral corroboraron la inocuidad del fármaco cuando se administraba a dosis terapéuticas. El Hidrato de Cloral tiene la ventaja de que se ha utilizado en medicina durante más tiempo que cualquier otro compuesto sintético.⁷

La Farmacopea Nacional Argentina VI Ed. codifica la solución del Hidrato de Cloral al 7%.⁵ También se lo menciona en el Vademécum Neonatal 2000 de la Sociedad Argentina de Pediatría.⁸ La Farmacopea de Estados Unidos (USP), USP 31, codifica cápsulas y jarabe de Hidrato de Cloral⁹.

En Alemania se lo encuentra como Chloraldurat, en Suiza como Chloraldurat, Medianox, Nervifene; en el Reino Unido como Welldorm y en Estados Unidos como Aquachloral y Somnote⁹.

En España, el Hidrato de Cloral se usa como sedante en casos que reúnan las siguientes condiciones: en pacientes pediátricos, antes de procedimientos de diagnóstico que se realizan en el hospital y mientras no requieran administraciones repetidas. Como sedante sólo está disponible en hospitales bajo la forma de preparaciones magistrales, generalmente jarabes y enemas¹⁰. Los jarabes en concentraciones al 2.5% y 10%. Pero sí se comercializa en solución con Procaína y otras sustancias para uso tópico como analgésico dental.¹¹

No se incluye el Hidrato de Cloral en la lista modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales Pediátricos¹².

INTRODUCCIÓN

En Argentina, no se dispone de especialidades medicinales que contengan Hidrato de Cloral¹³ y se utiliza en pediatría como solución oral en preparación magistral^{14,15}. De acuerdo al estudio de estabilidad realizado por el Servicio de Farmacia del Hospital Nacional de Clínicas de la ciudad de Córdoba, se establece que el Jarabe de Hidrato de Cloral al 7% es estable física, química y microbiológicamente por 180 días, ya sea a temperatura ambiente o refrigerado. Además, la apertura frecuente de los recipientes de dosis múltiples, no ocasiona alteraciones en la mencionada forma farmacéutica¹⁶.

Entre todas las sustancias medicinales clásicas, quizás sea el Hidrato de Cloral una de las que conservan mayor vigencia, ya que se sigue utilizando como método de sedación de rutina en procedimientos de diagnóstico, aunque su uso ha declinado por el desarrollo de agentes más seguros y efectivos.^{11,17} Entre los procedimientos más comunes, se encuentran: Tomografía Axial Computarizada (TAC), Resonancia Magnética Nuclear (RMN), Electrocardiograma (ECG), Electroencefalograma (EEG). Es utilizado como opción ante las benzodiazepinas en el tratamiento a corto plazo del insomnio.^{9,15,17,19}

Se administra por vía oral en forma de líquido o de cápsulas de gelatina que contienen el Hidrato de Cloral en un vehículo apropiado; también se usa como enema o en forma de supositorios. No debe administrarse en forma de comprimidos por el riesgo de alteración de la mucosa del tubo digestivo.⁹

Los efectos adversos más frecuentes son la irritación gástrica, con el consecuente vómito; la distensión abdominal y flatulencia, estenosis y arritmias cardíacas. Los efectos sobre el Sistema Nervioso Central (SNC), como somnolencia, aturdimiento, ataxia, dolor de cabeza, alucinaciones, pesadillas, delirio y confusión (a veces con paranoia) se producen con menor frecuencia. Las reacciones de hipersensibilidad incluyen erupciones en la piel. Puede desarrollar tolerancia y dependencia con el uso continuado. Los efectos de una sobredosis se asemejan a la intoxicación aguda con barbitúricos.⁹

El Hidrato de Cloral no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática marcada, insuficiencia renal o enfermedad cardíaca grave. Las formulaciones por vía oral no deben usarse en pacientes con gastritis. Al igual que con todos los sedantes, debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia respiratoria. Puede

INTRODUCCIÓN

provocar somnolencia que persiste al día siguiente. Los pacientes afectados no deben conducir o manejar maquinaria. Se debe evitar el uso durante el embarazo.⁹

El Hospital Pediátrico del Niño Jesús de la ciudad de Córdoba, es una Institución Monovalente de tercer nivel de atención (alta complejidad). Al momento de realizar el estudio, entre Noviembre del año 2011 y marzo del 2012, contaba con 60 camas. Cuenta con los siguientes servicios: Cirugía, Clínica Médica, Dermatología, Nutrición, Rayos, Odontología, Kinesiología y Traumatología, Neurología, Oftalmología, Fonoaudiología, Emergencia, UTI, Quirófano, Pediatría, Consultorios Externos, Laboratorio, Vacunatorio, Farmacia.

El Servicio de Neurología utiliza habitualmente como sedante, Hidrato de Cloral como solución oral previo a la realización de EEG. Dado que el Servicio de Farmacia del Hospital no realiza preparaciones magistrales, la adquiere como Solución Oral de Hidrato de Cloral al 7% elaborado magistralmente en otro Hospital.¹

El adecuado registro electroencefalográfico requiere con cierta frecuencia, en particular si se trata de niños, sedar al paciente. La sedación y la consecuente inducción de sueño, que en algunas oportunidades no se obtienen espontáneamente, disminuyen los movimientos que dificultan la interpretación del trazado. Por otra parte, los registros en estado de somnolencia y sueño, además de vigilia, permiten detectar anormalidades epilépticas específicas y evaluar el patrón madurativo del paciente. La decisión de administrar un sedante depende más de la capacidad de cooperación del paciente que de su edad.¹⁸

El medicamento sedante que se seleccione previo a un procedimiento diagnóstico debe ser de administración fácil e indolora, de efecto rápido, consistente, de duración controlable, sin efectos colaterales o depresión residual. Para el EEG se requiere específicamente que, además, no altere los patrones electro-fisiológicos normales.¹⁸

Dado que no existen especialidades medicinales en Argentina, conociendo los posibles eventos adversos de este ingrediente farmacéutico activo (IFA), que no hay registro de que se haya realizado en este hospital un EUM del Hidrato de Cloral y el interés manifiesto de los médicos en conocer y tener más información, se decide realizar este estudio.

¹ Hospital Nacional de Clínicas. Córdoba. Argentina

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Realizar un EUM en pacientes pediátricos sobre el Hidrato de Cloral usado previo a procedimientos de diagnóstico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Revisar en bibliografía las indicaciones de uso del Hidrato de Cloral por vía oral, para procedimientos de diagnóstico en pediatría, sus dosis y aspectos de seguridad.
- b. Implementar un estudio piloto para describir el uso del Hidrato de Cloral en procedimientos diagnósticos en pediatría.
- c. Rediseñar el protocolo para un EUM sobre el Hidrato de Cloral en un hospital pediátrico, en función de los resultados de la prueba piloto.

Capítulo 2

MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Búsqueda Bibliográfica

La búsqueda bibliográfica se realizó en fuentes farmacoterapéuticas relevantes, independientes, objetivas y actualizadas, tales como Farmacopea Nacional Argentina⁵, Martindale⁹, Clinical Pharmacology¹⁷, entre otras. Se utilizaron fuentes electrónicas, generales y de acceso restringido, e impresas, teniendo en cuenta las palabras claves: Hidrato de Cloral, uso diagnóstico, pediatría. La primera búsqueda se realizó en el mes de septiembre del año 2009 y la última actualización en el año 2014.

2.2 Implementación del Estudio Piloto

Uso del Hidrato de Cloral en pacientes pediátricos para realizar procedimientos de diagnóstico

Se diseñó un EUM para llevar a cabo en el Hospital Pediátrico del Niño Jesús de la ciudad de Córdoba. Este protocolo fue presentado ante el Comité Institucional de Ética de Investigación en Salud (CIEIS) del Hospital, en el mes de Octubre del año 2011 y autorizado el inicio del estudio en el mes de Noviembre del mismo año.²

El objetivo general era promover el uso racional de la solución oral de Hidrato de Cloral 7% en su utilización para procedimientos de diagnóstico en pediatría. Los objetivos específicos fueron: conocer la incidencia de reacciones adversas de la solución oral de Hidrato de Cloral 7% en diferentes dosis, en su utilización para procedimientos de diagnóstico en pediatría y protocolizar su uso previo a procedimientos de diagnóstico en pediatría.

- Tipo de Investigación: EUM de consecuencias prácticas, observacional-descriptivo y prospectivo del uso de la Solución Oral de Hidrato de Cloral 7%, en pediatría para realizar procedimientos de diagnóstico.

² El protocolo presentado está basado en el proyecto elaborado en el año 2009 por las Farmacéuticas Roxana Rivero y Susana Dutto.

- **Población:** niños entre un mes y catorce años de edad (rango de edades que se atienden en el Hospital) en los que se utiliza Hidrato de Cloral en diferentes dosis para la sedación previa a procedimientos de diagnóstico.
 - **Criterios de Inclusión:** todos los niños entre un mes y catorce años de edad a los que se les realicen procedimientos de diagnóstico y a quienes se les administre Hidrato de Cloral para su sedación.
 - **Criterios de Exclusión:** quedan excluidos de este estudio los pacientes que presentan falla hepática, renal o cardíaca, debido a que son necesarios protocolos especiales de uso en este tipo de población.
- **Instrumento de recolección de datos y presentación de resultados:** Los datos recogidos por la investigadora serían ordenados y presentados en cuatro matrices (Ver Anexo I).

Anexo I-a: Datos del Paciente-Registro del Monitoreo

Anexo I-b: Registro de eventos adversos atribuibles al uso de Hidrato de Cloral y/o complicaciones en cada paciente

Anexo I-c: Datos post procedimiento de Diagnóstico

Anexo I-d: Tabla de Eventos Adversos y toxicidad

2.3 Diagnóstico de Situación

Una vez autorizado el estudio por el CIEIS, se contactó al personal del servicio que solicitó el Hidrato de Cloral y se coordinó el cronograma de actividades (ver Tabla 1).

Tabla 1: Cronograma de Actividades

ACTIVIDAD	PERÍODO
Recolección de datos	Noviembre 2011 a Marzo 2012
Carga de datos	Simultáneamente a la recolección.
Análisis	Abril 2012

Se realizó una evaluación del protocolo propuesto junto con el personal involucrado.

La dosificación estaría a cargo del médico neurólogo, las mediciones de las variables a cargo de enfermería.

De un total de 21 variables propuestas para medir en el protocolo original (Ver Anexo I) sólo se pudieron medir 9 que se describen a continuación:

Paciente N°: colocar de manera correlativa comenzando con el número 1.

1. Sexo: masculino o femenino (M ó F).
2. Edad: expresar en meses (m) o años (a).
3. Peso: colocar en Kg.
4. Dosis: indicar cantidad de mL de Hidrato de Cloral que se le administra al paciente y en qué concentración.

Procedimiento: especificar el procedimiento se va a realizar (EEG, ECG, TAC, RMN, etc.)

5. Medicación Concomitante: indicar si el paciente está tomando algún medicamento y cuál es.
6. Hora de Inicio de la Medicación: colocar hora en que se administra el Hidrato de Cloral.
- 7.1. Hora de Inicio del Procedimiento: indicar hora en que se comienza a realizar el procedimiento. En general, es coincidente con el inicio de la sedación.
8. Eventos Adversos: indicar si se registró algún evento adverso y cuál.
- 7.2. Fin del Procedimiento: colocar hora en que finaliza el procedimiento.
9. Duración de la Sedación: indicar el tiempo en minutos que dura el efecto sedante en el paciente, tomado desde el momento en que se duerme hasta el momento en que se despierta.

Observaciones: colocar datos relevantes que surjan del estudio en cada paciente.

2.4 Rediseño del EUM

En base a las adaptaciones requeridas en terreno para hacer el EUM y a los resultados obtenidos del estudio piloto, se rediseñó un protocolo para hacer un EUM definitivo.

Capítulo 3

RESULTADOS

3.1 Revisión Bibliográfica sobre Hidrato de Cloral por vía oral en pediatría.

3.1.1 *Propiedades Farmacológicas*

El Hidrato de Cloral, solución oral se absorbe rápidamente y es reducido por la alcohol deshidrogenasa al metabolito principal tricloroetanol en hígado, eritrocitos y riñones y, ácido tricloroacético (inactivo).^{11,15,17,19,20} El metabolito activo se une a proteínas en un 70-80%, la vida media es de 4 a 12 horas.¹¹ El inicio del efecto varía entre 30-60 minutos, la duración del sueño oscila entre 4-8 horas.^{11,15,17,19} El tricloroetanol se conjuga con ácido glucurónico y el producto se excreta en su mayor parte por orina y una menor proporción por bilis.^{15,17,19,20}

El Hidrato de Cloral y el tricloroetanol son liposolubles, atraviesan las membranas plasmáticas y se introducen en las células de todo el organismo.¹¹

La droga y su metabolito activo, se detectan en fluido cerebroespinal, sangre fetal y fluido amniótico. Esta droga atraviesa la placenta y se distribuye en la leche materna.^{15,17,19}

Su mecanismo de acción no se conoce completamente, pero posee propiedades hipnóticas similares a la de los barbitúricos.^{11,17,19,20}

3.1.2 *Usos y Dosis*

El Hidrato de Cloral es usado como método de sedación de rutina en procedimientos de diagnóstico (TAC, RMN, ECG, EEG; etc.). Además es usado para producir sedación consciente durante procedimientos dentales en pediatría, para calmar la ansiedad pre-quirúrgica e inducir la sedación.^{15,17,19} Produce sedación efectiva en el 80-90 % de los pacientes.²⁰

Las dosis orales deben administrarse bien diluidas o con abundante ingestión de agua o leche.^{15,17} Para un efecto hipnótico, en niños se administran de 30 a 50 mg/kg, hasta una dosis única máxima de 1 g.¹¹

Para un efecto sedante pre-procedimiento se ha propuesto una dosis de 25 a 50 mg/kg, con una dosis única máxima de 1,5 g.¹⁷ Algunos autores coinciden en que para procedimientos de diagnóstico en pacientes pediátricos pueden usarse dosis de 50-100 mg/kg no excediendo 1g en dosis única en lactantes ó 2 g dosis única en niños.^{5, 11, 19, 20} En general, con menos de 60 mg/kg las posibilidades de una sedación fallida aumentan.²¹

3.1.3 Precauciones

Absolutas o Contraindicaciones: el Hidrato de Cloral está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a los derivados del cloral o con trastornos renales, hepáticos o cardíacos. Contraindicado por vía oral en caso de alteración gástrica y úlcera gastroduodenal.^{9,11,15,17}

Otras precauciones: en niños que padecen apnea obstructiva del sueño existe el riesgo de obstrucción respiratoria que podría ser mortal si se administra Hidrato de cloral para su sedación. Se ha descrito de forma detallada el caso de dos niños en ésta situación que presentaron un paro respiratorio tras la sedación con Hidrato de Cloral realizada con el fin de estudiar la función pulmonar.⁹

En recién nacidos, la semivida del tricloroetanol, el metabolito activo del Hidrato de Cloral, se incrementa. En algunos estudios se han descrito valores superiores a 66 horas. La sedación a corto plazo en recién nacidos con una única dosis de 25 a 50 mg/kg se considera, con toda probabilidad, relativamente segura, pero su administración repetida implica un riesgo de acumulación de metabolitos y como resultado una grave toxicidad. Las reacciones tóxicas pueden producirse una vez retirado el fármaco, ya que los metabolitos pueden acumularse durante varios días.⁹

La toxicidad de éste compuesto se ha asociado con concentraciones plasmáticas de tricloroetanol de 30-100 ug/ml y cuando se superan los 100-200 ug/ml se puede producir un estado de coma o la muerte.¹¹

Debe tenerse en cuenta que la sedación con el Hidrato de Cloral puede ser profunda; por lo tanto, el monitoreo debe ser igual que el utilizable con otros fármacos sedantes y analgésicos.²¹

La preocupación por las advertencias de que el Hidrato de Cloral fue carcinogénico en roedores ha llevado a algunos expertos, incluyendo a la Academia Americana de Pediatría (American Academy of Pediatrics) a revisar los riesgos relativos del uso médico de este fármaco.^{9,15}

Las advertencias parecen haberse basado, en parte, en el supuesto de que el Hidrato de Cloral tiene como metabolito activo al tricloroetanol, cuya carcinogenicidad aún no ha sido evaluada. Los estudios *in vitro* indican que el Hidrato de Cloral puede dañar los cromosomas en algunos mamíferos, aunque no se han realizado estudios de la carcinogenicidad en los seres humanos. Algunos estudios a largo plazo en ratones han vinculado el Hidrato de Cloral con el desarrollo de adenomas hepáticos o carcinomas. Sin embargo, se observó que el Hidrato de Cloral no era el único sedante que había demostrado ser un carcinógeno en animales de experimentación. Aunque la información sobre la carcinogenicidad fue motivo de preocupación, no era suficiente para justificar el riesgo asociado con el uso de sedantes menos habituales.^{9,15}

No hubo evidencia en bebés o niños que muestren que cualquiera de las alternativas disponibles era más segura o eficaz. La Academia Americana de Pediatría considera al Hidrato de Cloral como un sedante eficaz con una baja incidencia de toxicidad aguda cuando se administra durante un corto período de tiempo como se recomienda. Sin embargo, el empleo de dosis repetidas con Hidrato de Cloral para mantener la sedación prolongada en recién nacidos u otros niños fue cuestionado a causa del potencial de acumulación de metabolitos del fármaco y de su toxicidad.^{9,15}

3.1.4 Interacciones

Los efectos sedantes del Hidrato de Cloral se intensifican con la administración simultánea de depresores del SNC (alcohol, barbitúricos y otros sedantes). Puede incrementar los efectos de los anticoagulantes cumarínicos.^{15,17,19,20}

3.1.5 Reacciones adversas

Las más comunes son dolor abdominal con calambres, náuseas, vómitos; las menos frecuentes son dermatitis alérgicas, reacciones alérgicas, diarrea, mareos, resaca, rash cutáneo, inestabilidad, urticaria; y las más raras son alucinaciones, nerviosismo, intervalo QT prolongado. Los síntomas de sobredosis suelen ser confusión continua, convulsiones, dificultad de tragar, somnolencia severa, baja temperatura corporal, náuseas, vómitos, dolor de estómago severo, respiración corta, dificultad para respirar, latido de corazón bajo ó irregular, vértigo, debilidad severa.^{15,17,19,20}

Los pacientes que reciben Hidrato de Cloral pueden desarrollar tolerancia y dependencia física en la segunda semana de terapia continua. Los síntomas de dependencia son similares a aquellos del alcoholismo crónico. La suspensión repentina puede producir *delirium tremens* y alucinaciones en pacientes físicamente dependientes al Hidrato de Cloral. Los pacientes que requieren tratamientos a largo plazo con Hidrato de Cloral, y en los que hay que discontinuar el tratamiento con la droga, deben ser hospitalizados y el Hidrato de Cloral se retira lentamente. El tratamiento a la intoxicación con Hidrato de Cloral consiste en terapia general de soporte incluyendo adecuado mantenimiento de la vía respiratoria, asistencia respiratoria, administración de oxígeno y mantenimiento de la temperatura corporal.^{15,17,19,20}

3.2 Resultados Prueba Piloto

En el Hospital Pediátrico del Niño Jesús de la ciudad de Córdoba, se utilizó Hidrato de Cloral al 7% como solución oral preparada en forma magistral para sedar a los pacientes antes de realizarle un EEG. Una enfermera lo administró, uno a la vez, en una habitación oscura y silenciosa. Se administró una única dosis correspondiente a la mitad de su peso en mL de solución; lo que equivale a 35 mg /kg. Ejemplo: a un paciente de 20 kg de peso se le administraron 10 mL de solución con abundante líquido.

La sedación se logró aproximadamente a los 30 min. La duración de la sedación también es, aproximadamente, de 30 min. Los niños menores de 3 años son sedados con más facilidad.

RESULTADOS

Los datos se procesaron y analizaron en una planilla de cálculo Microsoft Excel®.

La tabla 2 presenta datos registrados para los 23 pacientes atendidos en el período de estudio. En los pacientes que utilizaron Hidrato de Cloral no se observaron eventos adversos.

RESULTADOS

Tabla 2: Uso del Hidrato de Cloral en pacientes pediátricos previo EEG

PACIENTE	EDAD (m o a)	PESO (kg)	DOSIS (ml)	MEDICACIÓN CONCOMITANTE	HORA INICIO MEDICACIÓN	HORA INICIO PROCEDIM.	EFFECTOS ADVERSOS	FIN PROCEDIM.	DURACIÓN DE LA SEDACIÓN (min)	OBSERVACIONES
1	9 m	9	4,5	NO	8:56	9:38	NO	10:12	30 min	
2	5 a	20	0	NO	-	10:15	-	10:45	-	Sin sedación
3	3 a	15	7	NO	12:15	12.45	NO	13:13	28 min	
4	1 a	11	5	NO	8:14	8:36	NO	9:07	31 min	
5	8 a	30	0	NO	-	9:30	-	10:00	-	Sin sedación
6	8a	32	16	SÍ	10:05	10:32	NO	no se realizó	-	Sind. Down
7	6 a	22	0	NO	-	11:00	-	11:30	-	Sin sedación
8	11 a	40	0	NO	-	12:00	-	12:30	-	Sin sedación
9	5m	7,5	3	NO	13:00	13:30	NO	14:00	30 min	
10	6m	8	4	NO	14:15	14:50	NO	15:20	35 min	
11	9 a	33	0	NO	-	10:30	-	11:00	-	Sin sedación
12	8 a	31	0	NO	-	12:40	-	12:10	-	Sin sedación
13	3 a	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	-	
14	13m	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	-	
15	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	-	
16	2 a	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	-	
17	4 a	S/D	S/D	S/D	S/D	S/D	SD	S/D	-	
18	12	43	0	NO	-	10:30	-	11:00	-	Sin sedación
19	8 a	30	0	NO	-	11:30	-	12:00	-	Sin sedación
20	5 a	S/D	0	S/D	-	8:30	-	9:00	-	Sin sedación
21	7 a	S/D	0	S/D	-	10:30	-	11:00	-	Sin sedación
22	12 a	S/D	0	S/D	-	11:30	-	12:00	-	Sin sedación
23	11 a	S/D	0	S/D	-	12:30	-	13:00	-	Sin sedación

m: meses; a: años; S/D: sin datos; Sin sedación: Sin requerimiento de sedación.

Tal como se observa en la tabla, de los 23 pacientes atendidos, 6 requirieron sedación y fueron tratados con Hidrato de Cloral. 5 pacientes quedaron sin datos registrados y el resto fueron pacientes de 5 años de edad o más (sin requerimiento de sedación). Un solo caso no respondió a la medicación: una paciente de 8 años de edad, con síndrome de Down, que utilizaba risperidona. Finalmente, no se le pudo realizar el procedimiento.

3.3 Rediseño-EUM Definitivo

Se rediseñó el protocolo del EUM para mejorar su validez, desde la experiencia del estudio piloto realizado y poder aplicarlo en otras Instituciones.

EUM: uso del Hidrato de Cloral en pacientes pediátricos para realizar procedimientos de diagnóstico.

Objetivo General

- Promover el uso racional de Hidrato de Cloral solución oral en pediatría para realizar procedimientos de diagnóstico.

Objetivos Específicos

- Describir el uso de Hidrato de Cloral solución oral, en procedimientos de diagnóstico en pediatría.
- Registrar eventos adversos atribuibles al Hidrato de Cloral solución oral en su utilización para procedimientos de diagnóstico en pediatría.

Materiales y Método

El estudio se llevará a cabo en...NOMBRE HOSPITAL... en un período de 6 meses a un año, previa autorización del Comité Institucional de Ética de Investigación en Salud (CIEIS) del Hospital o Establecimiento Asistencial.

En una primera instancia, se hará un análisis de situación del Hospital con respecto al Hidrato de Cloral para conocer si existe algún protocolo, formal o informal, para su uso. En una segunda instancia, se armará un equipo de trabajo entre técnicos, enfermeros, médicos y un farmacéutico. El médico prescribirá y dosificará la medicación, un enfermero la administrará, un técnico supervisado por un médico hará el procedimiento de diagnóstico y otro/s enfermero/s medirá/n las variables. Es importante que el monitoreo del paciente comience antes de la administración del

RESULTADOS

Hidrato de Cloral. Los datos serán recolectados por el farmacéutico participante. La presencia de los padres debe ser previamente decidida por el equipo que realiza las mediciones.

Al realizarse el procedimiento de diagnóstico, el adulto responsable deberá firmar un consentimiento informado, tal cual lo establece la Resolución 1752/2002 del Ministerio de Salud de la provincia de Córdoba (Ver Apéndice I). En caso de no hacerlo, ese paciente no podrá incluirse en el EUM.²² Para ello el médico deberá explicarle el procedimiento a realizar.

Al momento del egreso hospitalario del paciente, se le entregará al adulto responsable una hoja de indicaciones ante posibles eventos adversos (Ver Anexo II).²³

Población-Muestra

La población con la que se trabajará serán los niños entre un mes y 14 años de edad en los que se utilizará Hidrato de Cloral para su sedación previo al procedimiento de diagnóstico. Se registrarán todos los pacientes que se realicen el/los procedimientos de diagnóstico, aun cuando no se les administre el Hidrato de Cloral.

Criterios de Exclusión

Quedan excluidos de este estudio los pacientes que presenten falla hepática, renal o cardíaca y aquellos que se nieguen a participar del EUM.

Tipo de Investigación

Es un EUM de consecuencias prácticas, observacional-descriptivo y prospectivo sobre el uso del Hidrato de Cloral solución oral en pediatría para realizar procedimientos de diagnóstico.

Instrumento de recolección de datos

Los datos recolectados por el investigador se registrarán en matrices de recolección de datos que se presentan en fichas que contendrán la siguiente información:

- Datos del Paciente - Registro del Monitoreo: se mantiene igual al Anexo I-a.
- Registro de eventos adversos atribuibles al uso de Hidrato de Cloral y/o complicaciones en cada paciente: se mantiene igual al Anexo I-b.
- Datos post procedimiento de Diagnóstico: se mantiene igual al Anexo I-c.

RESULTADOS

- Resumen de eventos adversos en función de la dosis: se mantiene igual al Anexo I-d.

Cronograma de Actividades (Ver Tabla 3)

Tabla 3: Cronograma de Actividades

<u>ACTIVIDAD</u>	<u>PERÍODO</u>
<u>Recolección de datos</u>	
<u>Carga de datos</u>	
<u>Análisis</u>	

Capítulo 4

DISCUSIÓN y CONCLUSIONES

Se investigó el uso del Hidrato de Cloral en pacientes pediátricos en el Hospital Pediátrico del Niño Jesús. Se hizo a través de un EUM previo a EEG, ya que en este establecimiento asistencial se limita sólo a este uso.

De acuerdo con los resultados obtenidos se puede decir que, en la búsqueda bibliográfica, se encontró coincidencia entre las distintas fuentes, permitiendo establecer que el Hidrato de Cloral es un sedante seguro, en las condiciones de uso preestablecidas descritas: previo a un procedimiento de diagnóstico, con abundante líquido, en dosis de 25 a 50 mg/kg no excediendo 1 g y sin repetir dosis.^{9,11,17,19,20,24} Aunque otras fuentes consideran dosis más altas, entre 1,5 g a 2,0 g, como seguras.^{17,19,20,24}

En la última década, nuevas publicaciones han confirmado su eficacia como sedante.^{20,25-35}

Para el trabajo de campo se diseñó un protocolo del EUM que fue necesario adaptar para la puesta en marcha en terreno. Se desarrolló una prueba piloto para evaluar la factibilidad de realizar un estudio más amplio o definitivo. En ese momento, se constató que en el Hospital sólo se usaba previo a los EEG.

Las modificaciones introducidas al nuevo protocolo se debieron a la modalidad de trabajo del Servicio de Neurología y al personal responsable de realizar los EEG del Hospital. Una única enfermera fue la encargada de administrar la medicación y realizar el procedimiento, para lo cual el paciente debía permanecer quieto. Cualquier registro que quisiera tomarse implicaba mover al paciente y alterar el estado de sedación. A esta limitación, se suma el hecho de que la investigadora no pertenecía a la Institución donde se realizó el estudio, por lo que se dificultó la toma de datos. En la planilla de resultados se colocó “sin datos registrados” para indicar que ese dato no fue posible tomar en el momento del procedimiento.

Cabe mencionar que no existe en la Institución un protocolo de uso del Hidrato de Cloral. La dosis de Hidrato de Cloral que se les administra a los pacientes

corresponde a una pauta de trabajo no escrita. Se utiliza la misma dosis para todos los pacientes.

La búsqueda del mejor tratamiento posible para un niño se enfrenta al hecho de que una buena parte de los fármacos no están aprobados para uso pediátrico, o bien la información disponible sobre el uso de medicamentos a estas edades es escasa, dado que las características farmacocinéticas y farmacodinámicas sufren variaciones sucesivas a lo largo del desarrollo del niño.³⁶ Por esta razón es importante, cada vez que surge una oportunidad, recolectar datos y registrarlos de manera sistemática y protocolizada, para conocer realmente cómo se usa un medicamento.

Tal como se mencionó en la introducción, los EUM en niños son escasos, ya que su ejecución presenta diversas dificultades y condicionamientos en la práctica, que traen como consecuencia el hecho de que sea una de las áreas menos exploradas de la farmacología clínica. Las dificultades metodológicas incluyen la propia complejidad del diseño y desarrollo de ensayos clínicos, el escaso apoyo en financiación por parte de la industria farmacéutica, la complicada extrapolación de los resultados en pacientes cuyas edades y características varían desde el recién nacido hasta el adolescente, así como los condicionantes éticos asociados.³⁶

La literatura acerca de la sedación en los niños se halla algo limitada, por lo que los médicos hacen extrapolaciones considerables a partir de las publicaciones sobre el tema en adultos. Los niños, sin embargo, difieren en la farmacología de los agentes sedantes y en el transcurso de la sedación.³⁷

Los resultados de la prueba piloto determinaron que las dosis utilizadas están dentro del margen de seguridad, según la bibliografía más conservadora.^{9,11}

La ausencia de efectos adversos no es concluyente ni extrapolable porque no hubo seguimiento clínico post-procedimiento y, al tratarse de una prueba piloto, se realizó con pocos pacientes. Solamente se registraron 6 pacientes que recibieron Hidrato de Cloral. A pesar de la relativa seguridad del fármaco, todos los pacientes deben ser vigilados respecto a los cambios cardiovasculares y respiratorios.^{20,21,31} Sería importante tener en cuenta que, en caso de complicaciones, el espacio dedicado a realizar los procedimientos de diagnóstico se encuentre cerca de o cuente con una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.³⁷

En un estudio de eventos adversos asociados con los procedimientos de sedación, encontraron que el Hidrato de Cloral es la droga más frecuentemente asociada con los eventos adversos que ocurren fuera del ámbito hospitalario debido a sobredosis.^{20,31} Al no realizarse seguimiento post procedimiento, este aspecto no pudo ser evaluado.

Las diferencias sustanciales del EUM propuesto (definitivo), respecto de la prueba piloto, están en que se incorporan: el diagnóstico de situación del lugar donde se desarrollará, la conformación de un equipo multidisciplinario, un período de estudio más amplio, el consentimiento informado, una hoja de información sobre RAM y el seguimiento del paciente post-procedimiento. El protocolo contempla que el estudio puede ser multicéntrico o realizarse en un solo establecimiento.^{22,23}

La población que abarca el protocolo definitivo se mantuvo entre 1 mes y 14 años, ya que uno de los objetivos del estudio es describir el uso del Hidrato de Cloral.

Tanto la información que se le entrega al paciente, vulnerable en este caso, como el consentimiento informado lo convierte en un agente de salud activo y lo hace parte central de las decisiones que se tomen.

La farmacovigilancia intensiva centrada en un fármaco permite identificar, confirmar, caracterizar y cuantificar posibles riesgos, en un grupo bien definido de la población. Da una aproximación más formal a la prevención de riesgos.³⁸ En este caso, todos los eventos adversos son registrados y no solamente los que se sospechan reacciones adversas. Esto es particularmente efectivo para identificar las reacciones adversas inesperadas previamente no reconocidas.^{39,40} Si bien Hidrato de Cloral no está enmarcado en programas de farmacovigilancia intensiva con carácter obligatorio, ya que no hay especialidades medicinales con este IFA en Argentina, se podría adoptar esta metodología de trabajo para el estudio.

Finalmente, es importante resaltar la participación del farmacéutico siempre que se hable de medicamentos. El profesional farmacéutico puede colaborar en la educación sanitaria del paciente, en la decisión de la terapéutica y realizar un análisis conjunto con el equipo de salud sobre la calidad de la prescripción.

CONCLUSIONES

De la búsqueda bibliográfica y la prueba piloto desarrollada, se concluye que:

- La facilidad para administrar el Hidrato de Cloral y su utilidad para controlar los movimientos del paciente pediátrico han hecho que sea un sedante de elección, sobre todo en pacientes menores de 5 años, pese a usarse como formulación magistral.
- El Hidrato de Cloral usado en el rango de dosis preestablecidas según bibliografía, con abundante líquido y sin repetir dosis, es un sedante seguro.

Se ratificó el uso del Hidrato de Cloral en niños, previo a procedimientos de diagnóstico en el ámbito hospitalario local.

A partir de esta experiencia se elaboró un nuevo protocolo para realizar un EUM sobre Hidrato de Cloral, con la participación de un farmacéutico en el equipo de trabajo multidisciplinario a conformar.

Capítulo 5

BIBLIOGRAFÍA

1. Altimiras J, Bautista J, Puigventós F. Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. En: Gamundi Planas MC, coordinadora. Farmacia Hospitalaria. 3ª ed. Madrid: FEFH - Glaxo Smith Kline; 2002. p. 541-73.
2. Figueras A, Vallano A, Narváez E. Fundamentos Metodológicos de los EUM. Una aproximación práctica para estudios en ámbito hospitalario. Managua: Ministerio de Salud de Nicaragua; 2003.
3. Figueras A, Valsecia M. Promoción de un mejor uso de los medicamentos: el papel de los estudios de utilización de medicamentos. En: Cabral de Barros JA, coordinador. Os fármacos na atualidade. Antigos e novos desafios. 1ª ed. Brasília: ANVISA; 2008: vol. 2 p:215-222
4. Morales Carpi C. Estudio de utilización de medicamentos en población pediátrica. [tesis Doctoral]. Valencia: Universidad de Valencia, Facultad de Medicina y Odontología, Departamento de Farmacología; 2007.
5. Farmacopea Nacional Argentina. 6ª ed. Buenos Aires: Ministerio de Salud ; 1978.
6. Vademecum.es [en línea]. Madrid: Vidal Vademécum Spain; 2010 [Acceso Abr 2014]. Disponible en: <http://www.vademecum.es>
7. Sourkes T. Sedantes e hipnóticos (I). La historia psiquiátrica de los bromuros y del hidrato de Cloral. En: López Muñoz F, Álamo C. Historia de la Psicofarmacología. Buenos Aires-Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006:vol. 2 p. 833 -38.
8. Vademécum de la Sociedad Argentina de Pediatría [en línea]. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría y Comité de Estudios feto-neonatales (CEFEN); 2000 [Acceso Abr 2014]. Vademécum Neonatal 2000. Drogas. Disponible en: http://www.sap.org.ar/staticfiles/cd_neo/drogas/c/c8.htm
9. Sweetman SC. Martindale. The Complete Drug Reference. 36ª ed. Londres-Chicago: Pharmaceutical Press; 2009.
10. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2012. Hidrato de cloral.[Acceso Jul 2014] Disponible en: http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Hidrato_de_cloral.pdf
11. Campo Angora M, Albiñana Pérez MS, Ferrari Piquero JM, Herreros de Tejeda y López-Coterilla A. Utilización del Hidrato de Cloral en Pediatría. Usos clínicos, preparaciones galénicas y experiencia en un hospital. Farm. Hosp. 1999; 23(3):170-5.
12. WHO Model List of Essential Medicines for Children 2nd List (updated) [en línea]. OMS: Mar. 2010 [Acceso Abr 2014] Disponible en: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Updated_second_children_list_en.pdf
13. ANMAT [en línea]. Buenos Aires: Ministerio de Salud [Acceso Mar 2014]. Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados (LOMAC). Disponible en : http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/lomac/

BIBLIOGRAFÍA

14. Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Pro. Dr. Juan P. Garrahan. Formulario Farmacoterapéutico [en línea]. Buenos Aires: [Acceso Mar 2014] Índice Alfabético de Drogas (Nombre Genérico).Hidrato de Cloral. Disponible en: http://www.garrahan.gov.ar/vademecum/vademec.php?campo=nom_generico&ntexto=Hidrato+de+Cloral
15. Gobierno de la Provincia de Córdoba. Ministerio de Salud. Hospital de Niños de la Santísima Trinidad. Comité de Farmacoterapéutica. Uso del hidrato de cloral en pediatría. Córdoba; 2009. (Informe N°:3).
16. Bustos Fierro C. Jarabe de Hidrato de Cloral al 7%: Estudio de la estabilidad para la normalización de la formulación magistral [Trabajo Integrador de Especialización] Córdoba: Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Químicas; 2012.
17. Clinical Pharmacology. Chloral hydrate [en línea]; Gold Standard Multimedia 2009 (Acceso restringido) [Acceso: Oct 2009]. Disponible en: <http://www.clinicalpharmacology.com>
18. López ME, López I, Troncoso L, Avaria M, Novoa F. Hidrato de Cloral y Midazolam en Sedación para Electroencefalograma en Niños de 1 a 5 años. Rev. Chil. Pediatr.1995; 66 (4): 204-08.
19. Medscape Reference. Chloral hydrate [en línea]; Nueva York: WebMD LLC. [Acceso: Sep 2010]. Disponible en: <http://reference.medscape.com/drug/somnote-chloral-hydrate-342929>
20. Buck ML. The use of Chloral Hydrate in Infants and Children. Pediat. Pharm. 2005; 11(9). [Acceso Mar 2009].Disponible en: http://www.medscape.com/viewarticle/513402_2
21. García Roig C, Caprotta G, Castro MF, Germ RM, Lagomarsino E. Analgesia y sedación en procedimientos pediátricos Parte 2: Requerimientos y medicación. Arch. argent. Pediatr. [en línea] 2008 [Acceso Mar 2009]; 106(6) [8 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752008000600010&lng=es&nrm=iso
22. Argentina. Ministerio de Salud de Córdoba. Resolución 1752/2002. Manual de procedimiento para la implementación del consentimiento informado en los hospitales dependientes del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba. Boletín Oficial 31 de Oct. 2002.
23. MedlinePlus. Información de salud para usted [en línea]. Maryland: Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos. Feb. 2009 [Acceso May 2014]. Hidrato de Cloral. [1 pantalla]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a682201-es.html>
24. Atienza Fernández M. Formulación en Farmacia pediátrica [en línea]. Sevilla [Acceso Sep 2010]. Disponible en: <http://www.manuelaatienza.es/pdf/07fichas41-51/46hcloralibe.pdf>
25. Fallah R,Fadavi N,Behdad S, Fallah Tafti M. Efficacy of chloral hydrate-hydroxyzine and chloral hydrate-midazolam in pediatric magnetic resonance imaging sedation. Iran J Child Neurol.[en línea] 2014 ;[Acceso Jul 2014]; 8(2): Disponible en : <http://journals.sbmu.ac.ir/index.php/ijcn/article/view/4632>
26. Yoo SD, Kim SG, Kim SH, Kim HY. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome induced by chloral hydrate in early childhood. Allergy Asthma Immunol Res.[en

BIBLIOGRAFÍA

- línea] May 2014; [Acceso Jul 2014]; 6(3):270-2.Disponible en :
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24843805>
27. Fernandes ML, Oliveira WM, Santos MD, Gomez RS. Sedation for Electroencephalography With Dexmedetomidine or Chloral Hydrate: A Comparative Study on the Qualitative and Quantitative Electroencephalogram Pattern. *J Neurosurg Anesthesiol.* [en línea] May 2014; [Acceso Jul 2014] .Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24823763>
 28. Maud P, Thavarak O, Cédric L, Michèle B, Vincent B, Olivier P, Régis B. Evidence for the use of isoflurane as a replacement for chloral hydrate anesthesia in experimental stroke: an ethical issue. *Biomed Res Int.* [en línea] 2014; [Acceso Jul 2014] .Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24719888>
 29. Wilson ME, Karaoui M, Al Djasim L, Edward DP, Al Shamrani M, Friedman DS. The safety and efficacy of chloral hydrate sedation for pediatric ophthalmic procedures: a retrospective review. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* [en línea] May-Jun 2014; [Acceso Jul 2014]; 51(3):154-9.Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24627951>
 30. Hijazi OM, Ahmed AE, Anazi JA, Al-Hashemi HE, Al-Jeraisy MI. Chloral hydrate versus midazolam as sedative agents for diagnostic procedures in children. *Saudi Med J.* [en línea] Feb 2014; [Acceso Jul 2014]; 35(2):123-31.Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24562510>
 31. Nordt SP, Rangan C, Hardmaslani M, Clark RF, Wendler C, Valente M. Pediatric chloral hydrate poisonings and death following outpatient procedural sedation. *J Med Toxicol.* [en línea] Jun 2014; [Acceso Jul 2014]; 10(2):219-22. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24532346>
 32. Koo SH, Lee DG, Shin H. Optimal initial dose of chloral hydrate in management of pediatric facial laceration. *Arch Plast Surg.* [en línea] Enero 2014; [Acceso Jul 2014]; 41(1):40-4.Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24511493>
 33. Finnemore A, Toulmin H, Merchant N, Arichi T, Tusor N, Cox D, Ederies A, Nongena P, Ko C, Dias R, Edwards A, Groves AM. Chloral hydrate sedation for magnetic resonance imaging in newborn infants. *Paediatric Anaesthesia.* [en línea] Septiembre 2013; [Acceso Jul 2014]; Disponible en : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pan.12264/abstract>
 34. Ren C, Robinson P, Ranganathan S. Chloral hydrate sedation for infant pulmonary function testing. *Pediatric Pulmonology.* [en línea] Febrero 2014; [Acceso Jul 2014]; Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24574186>
 35. Lesnick B., Davis S. Overview of Technology and Practical Considerations—New Current Procedural Terminology Codes Effective 2010. *Chest.* [en línea] May 2011; [Acceso Jul 2014]; 139(5): 1197–1202.Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3198380/>
 36. Hernández Rodríguez M A, Utilización de medicamentos en niños de atención primaria de salud. Santa Cruz de Tenerife. May. 2005
 37. Bhatt-Mehta V, Rosen DA. Sedación en Niños: Conceptos Actuales. Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) 2002 en base al artículo original completo publicado por la fuente editorial. *Pharmacotherapy* [en línea] 1998 [Acceso Mar 2013]; 18(4). Disponible en:
<http://www.bago.com/bago/bagoarg/biblio/pediat30web.htm>

BIBLIOGRAFÍA

38. Hernández Quintana M. Programa de Farmacovigilancia Intensiva [en línea] Colombia: [Acceso May 2014]. Disponible en:
<http://www.integralsolutionsd.com/descargas/PROGRAMA%20DE%20FARMACOVIGILANCIA%20INTENSIVA%20I.S.S.D.pdf>
39. Argentina. Ministerio de Salud Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos ANMAT. Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Circular N° 008/2009 (Jul. 2009).
40. Argentina. Ministerio de Salud Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos ANMAT. Disposición 5358/2012 (Sep. 2012).

ANEXO I

a. Datos del paciente-Registro del monitoreo.

• Edad:..... Sexo:..... Ambulatorio-Internado

• Peso:.....

• Dosis de Hidrato de cloral (especificar concentración):.....

• Estado físico general:.....

• Presenta problemas: hepáticos-renales-cardíacos

• Diagnóstico:.....

• Tipo de procedimiento.

• Medicación concomitante:.....

• Hora de inicio de la medicación.

a. Hora de inicio del procedimiento.....

• Duración del procedimiento:.....

• Equipos con que se hicieron las mediciones:.....

Fecha...../...../.....

Registro del Monitoreo (continuación)

	Hora de la medicación	Controles intra procedimiento				Controles post-procedimiento			
		5 min	10 min	15 min	20 min	5 min	15 min	30 min	60 min
FC									
FR									
TA									
T° Axilar									
Color									

FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; TA: tensión arterial; T° Axilar: temperatura axilar

b. Registro de eventos adversos atribuibles al uso de Hidrato de Cloral y/o complicaciones en cada paciente

Nº paciente:			Fecha:		
Evento adverso	Sí	No	Evento adverso	Sí	No
Dolor abdominal con calambres			Náuseas		
Dermatitis alérgicas			Reacciones alérgicas		
Diarrea			Mareos		
Resaca			Alucinaciones		
Apneas			Hipotensión arterial		
Aspiración de secreciones			Excitación		
Laringoespasma			Desorientación		
Estridor			Convulsiones		
Bronco espasmo			Rash cutáneo		
Hipoxia			Vómitos		
Arritmia cardíaca			Urticaria		
			Otros		

	No	Sí	Observaciones
Internación post procedimiento			
Asistencia Respiratoria Mecánica post procedimiento			
Requirió antagonistas			

• Enfermero a cargo:

.....

• Médico a cargo:

.....

c. Datos post procedimiento de Diagnóstico

Duración de la sedación. Fecha. Hora.

	Sí	No
Sensorio normal		
Funciones neurológicas iguales al inicio del procedimiento		
Vía aérea normal		
Aparato cardiovascular normal		
Adulto responsable con indicaciones		

Hora de egreso hospitalario.

d. **Tabla de Eventos Adversos y toxicidad**

EVENTO ADVERSO	Dosis:%	Dosis:%	Dosis:%	Dosis:%
Dolor abdominal con calambres%%%%
Náuseas%%%%
Vómitos%%%%
Dermatitis alérgicas%%%%
Reacciones alérgicas%%%%
Diarrea%%%%
Mareos%%%%
Resaca%%%%
Rash cutáneo%%%%
Desorientación%%%%
Urticaria%%%%
Alucinaciones%%%%
Excitación%%%%
Arritmias cardíacas%%%%
Bronco espasmo%%%%
Convulsiones%%%%
Apneas%%%%
Aspiración de secreciones%%%%
Hipotensión arterial%%%%
Laringoespasmo%%%%
Estridor%%%%
Hipoxia%%%%
Otros%%%%

ANEXO II

Hoja de Indicaciones post procedimiento

Sr. papá/Sra. mamá:

Su hijo a recibido medicación sedante

Por ello debe ser controlado de cerca en las próximas 8 horas

Siga las siguientes indicaciones:

- Si el niño duerme no lo deje solo en las próximas cuatro horas.
- Estimúlelo una vez por hora.
- No debe realizar por las próximas 24 horas actividades que requieran coordinación avanzada: bicicleta, natación, patín, andar a caballo.
- No jugar solo sin la supervisión de un adulto en las próximas 8 horas.
- No bañarse, cocinar o usar elementos eléctricos sin el control de un adulto.

Si el niño experimenta alguno de los siguientes síntomas

- malestar estomacal
- vómitos
- diarrea
- somnolencia (sueño)
- sarpullido (erupciones en la piel)
- prurito (picazón)
- confusión
- dificultad para respirar
- frecuencia cardíaca más rápida que lo usual
- cansancio extremo

Por favor comuníquese al teléfono.....

o concurra a la brevedad al Servicio de Emergencias del Hospital

.....

Próximo control: Día. Hora.

APÉNDICE I

Consentimiento informado

Gobierno de Córdoba FORMULARIO 2: Menores de edad
Ministerio de Salud Consentimiento Informado 2

Nombre de la Institución.....
(Acuerdo del/los padres, representante legal o adulto a cargo para procedimiento diagnóstico o terapéutico). Para ser archivado en la Historia Clínica.

Datos del paciente

Apellido del paciente

.....
Nombre del paciente

.....
Fecha de Nacimiento...../...../..... Sexo F..... M.....

Profesional de la Salud responsable.....

Profesión..... Documento.....

Requisitos especiales (por ejemplo otro idioma/ u otro método de comunicación)

Sr. Profesional

Para el llenado de este Formulario Ud. puede consultar el Manual de Procedimiento para CI, que ha sido distribuido a tal fin por la autoridad del MSP.

Este documento no reemplaza la información que Ud. debe proveer a los padres o representantes de su paciente como parte de la relación clínica, es solo la documentación de esa conversación y de la decisión que ha sido tomada. Sin embargo parece importante que ante determinadas situaciones la documentación esté por escrito incluida la información relevante y las declaraciones respectivas. ¿Cuándo el CI debe estar por escrito?

Cuatro son los criterios que deberían primar.

1. Procedimientos invasivos (este criterio debe ir acompañado de los dos siguientes).
2. Procedimientos diagnósticos o terapéuticos que una persona razonable percibiría como generadores de grandes molestias o incomodidades.
3. Procedimientos diagnósticos o terapéuticos con riesgos o efectos secundarios significativos (alta materialidad).
4. Cuando la indicación médica sea dudosa.

¡¡Tener en cuenta!!

* Si el procedimiento compromete anestesia general o sedación.

* Si es un procedimiento diagnóstico con riesgos potenciales significativos, (biopsia con aguja, cateterización cardíaca, algunos procedimientos endoscópicos, etc.).

* Si puede haber consecuencias significativas en el futuro para el paciente de tipo laboral o en su vida social o personal.

* Si el tratamiento es parte de un protocolo de investigación.

* tenga en cuenta los deseos del menor, si puede participar de la decisión.

* En caso de que no sean los padres los que dan la autorización aclare si se trata de tutor, curador, guardador o familiar a cargo, cuando corresponda.

Hoja de Información para el/los padre/s (*). Para ser llenado por el Médico o Profesional de la salud: (Con apropiado conocimiento del procedimiento propuesto).

Nombre del procedimiento propuesto:

Describe el propósito del procedimiento diagnóstico o terapéutico con letra clara (Incluye una exhaustiva explicación de los términos médicos que no estén claros y de

la naturaleza del procedimiento a realizar. Si entregó una hoja de información impresa no es necesario llenar esta hoja de información al paciente)

.....
.....
.....

He explicado al niño/joven y a su/sus padre/s el procedimiento que se le realizará. En particular explicándole: * Los beneficios pretendidos:

.....
.....

* Riesgos severos o frecuentes:

.....
.....
.....

* Riesgos personalizados:

* Otros procedimientos extras que puedan ser necesarios durante la intervención: Transfusión sanguínea, Otros procedimientos (por favor especifique)

.....

* También he discutido sobre otros tratamientos alternativos (incluido no llevarlo a cabo), y toda otra duda que ellos pudieran tener.

* He informado que este padecimiento implicará: Anestesia general o Anestesia local, Sedación

(Sobre ello el/los padre/s del paciente recibirá la información del servicio correspondiente).

* También he tenido en cuenta el asentimiento del menor, (si corresponde)

Si el niño/joven o su/s padre/s desean discutir las opciones propuestas con más tiempo, hacer preguntas o satisfacer dudas que puedan surgir:

Contactarse con:

Firma: Lugar y fecha...../...../.....

Aclaración:profesión.....

Declaración del/los padre/s o adulto a cargo del paciente (*)

(*) En caso de que no sea el/los padre/s los que dan la autorización aclare si se trata de tutor, curador, guardador o familiar a cargo, cuando corresponda.

Lea por favor este formulario cuidadosamente. Si el tratamiento de su hijo/a se ha planeado por adelantado, usted debe ya tener su propia copia de la página precedente que describe las ventajas y los riesgos del tratamiento propuesto. Si no, le ofrecerán ahora una copia. Si usted tiene cualquier pregunta más, hágala, estamos aquí para ayudar a Ud. y a su hijo/a.

Usted tiene el derecho de cambiar su parecer en cualquier momento, inclusive después de que usted haya firmado este formulario.

Doy mi consentimiento para que se le realice a mi hijo/a el tratamiento o procedimiento diagnóstico descrito en este documento.

Se me ha explicado en qué consiste y qué objetivos se buscan con el tratamiento o procedimiento diagnóstico. De igual modo el doctor me aclaró los beneficios y riesgos más frecuentes y graves, así como otras molestias que pudieran producirse.

También se me han comentado las alternativas que existen a este procedimiento.

* Entiendo que quien realice el procedimiento será un profesional con la experiencia apropiada y en caso de ser un profesional en formación contará con la supervisión de quien la tenga.

* Entiendo que tendré la oportunidad de discutir los detalles de la anestesia con el anestesista antes del procedimiento, a menos que la urgencia de la situación no lo

permita (esto solamente se aplica a los pacientes que tienen anestesia general o regional).

* Entiendo que cualquier procedimiento además de los descritos en este formulario será realizado solamente, si es necesario, para salvar la vida de mi hijo/a o prevenir serio daño a su salud.

* Me han dicho sobre los procedimientos adicionales que pueden llegar a ser necesarios durante su tratamiento.

* Han enumerado todos los procedimientos y expongo cuáles no deseo que se le realicen a mi hijo/a sin preguntármelo con anterioridad.

* Pude hacer las preguntas y éstas fueron respondidas satisfactoriamente.

* Comprendí todo lo anterior y me siento satisfecho con ello.

Firma del/los padre/s (*).....Lugar y fecha.../.../...

(*) En caso de que no sean el/los padres los que dan la autorización aclare si se trata de tutor, curador, guardador o familiar a cargo, cuando corresponda.

Aclaración.....

Si el/los padre/s tiene una imposibilidad de firmar, un testigo debe firmar abajo

Firma y aclaración..... Fecha:

Confirmación del consentimiento (para ser llenado por un profesional de salud cuando el niño/joven es admitido para el procedimiento, si el/los padre/s ha firmado el formulario por adelantado).

En nombre del equipo tratante he confirmado con el niño/joven y su/s padre/s que no tienen más preguntas que hacer respecto al procedimiento que se le realizará.

Firma: Lugar y fecha.../.../...

Nombre: Profesión.....

Denegación de permiso

Nombre del Paciente:

(Por favor escribir con letra de imprenta clara, tache lo que no corresponda)

* He sido informado por el Dr. / Dra.que se debería dar el siguiente tratamiento a mí mismo/a/ al/la paciente arriba nombrado:

* El Dr. /a me ha explicado la naturaleza y propósitos del procedimiento diagnóstico o terapéutico propuesto, las posibles alternativas al mismo y los riesgos y consecuencias de no realizarlo.

No obstante en pleno ejercicio de mi voluntad y con competencia para hacerlo (en representación de:), me niego a consentir el tratamiento propuesto.

* He comprendido la información y tenido tiempo de pensar sobre ella, se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas, y todas mis preguntas han sido contestadas completa y satisfactoriamente.

* Por la presente eximo al Hospital y a sus empleados y personal médico, de toda responsabilidad por los malos efectos que puedan resultar del hecho de no realizar el tratamiento/procedimiento propuesto.

* Confirmando que he leído y comprendido perfectamente lo anterior y que todos los espacios en blancos han sido rellenos antes de mi firma.

Firma..... Lugar y fecha.....

Aclaración:

Se debe obtener la firma del/de la paciente a menos que sea menor de edad o incompetente.

Si firma una persona que no sea el/los padre/s o representante legal, aclare el vínculo familiar.

.....

Firma de un testigo:

Aclaración..... Para ser llenado por el profesional responsable

Por la presente certifico que he explicado la naturaleza, propósito, beneficios, riesgos y alternativas que constan en la hoja de información al paciente acerca del procedimiento propuesto así como los riesgos y consecuencias de no realizarlo, he contestado completamente todas las preguntas que se me han realizado. Creo que el/la paciente/ representante legal/ padre/s/ familiar, comprende totalmente lo que he explicado y contestado, y ha decidido de acuerdo a ello.

Firma..... Lugar y Fecha..... /...../.....

Médico:

APÉNDICE II

Publicación y presentación a congreso vinculadas a este trabajo:

- Dutto SS, Uema SAN. Vigencia en el uso del Hidrato de Cloral en pacientes pediátricos para procedimientos diagnósticos. Revista Bitácora Digital. 2013; 1(2). Disponible en:
<http://revistas.unc.edu.ar/index.php/Bitacora/article/view/5571/6029>
- Dutto S, Rivero R, Uema S. Diferencias entre el diseño y la implementación de un estudio de utilización de medicamentos: uso de Hidrato de Cloral en niños. En: XIV Jornada de Investigación Científica de la Facultad de Ciencias Médicas, UNC (R.D. 730/2013). Córdoba, Argentina. Octubre 2013.