

Estudio comparativo de los efectos de Hidrato de Cloral y Etanol en ratas expuestas a Fluoracetato de Sodio

Comparative study of the effects of chloral hydrate and ethanol in rats exposed to sodium fluoracetate

JENNI L RAMÍREZ M¹, MANUEL S RAMÍREZ S¹⁻², ELSA Y GUTIÉRREZ R¹, FRANCISCO MUJICA¹

RESUMEN

El fluoroacetato de sodio es un raticida prohibido en algunos países y permitido en otros, que causa severas intoxicaciones humanas y animales. Actúa por inhibición del ciclo de Krebs e interfiere con la producción de energía, lo cual conduce a disfunción celular irreversible, especialmente en sistema nervioso central y corazón. El alcohol etílico, debido a su oxidación a ácido acético y a su amplia disponibilidad, es uno de los fármacos usados en esta intoxicación, lo que podría causar controversias éticas y legales. La biotransformación del hidrato de cloral a tricloroetanol y a ácido tricloroacético, el efecto anticonvulsivante y su amplio uso en Pediatría, fueron las razones para su evaluación en la intoxicación por fluoroacetato. Se realizó un estudio experimental, para comparar los efectos de hidrato de cloral y alcohol en ratas intoxicadas con fluoroacetato de sodio. El análisis estadístico aplicado fue la prueba de chi cuadrado. Los resultados mostraron que el hidrato de cloral a dosis bajas, permite la sobrevivencia en 100% de los animales expuestos. Se confirmó igualmente la efectividad del alcohol etílico a dosis altas. Este resultado sugiere que el hidrato de cloral puede ser una opción tan útil como el etanol y que podría ser el fármaco de elección en aquellos pacientes que no puedan recibir monoacetin o etanol o porque haya mayor accesibilidad al hidrato de cloral.

Palabras clave: fluoroacetato, raticida, intoxicación, fármaco, etanol, hidrato de cloral.

ABSTRACT

Sodium fluoroacetate is a banned rodenticide in some countries and allowed in others, which causes severe human and animal poisonings. It acts for inhibition of Krebs's cycle and interferes with energy production leading to irreversible cellular dysfunction, specially in nervous central system and heart. Ethyl alcohol, because oxidation to acetic acid and to its wide availability, is one of the drugs used in this poisoning, which should can cause ethical and legal controversies. Biotransformation of chloral hydrate to trichloroethanol and trichloroacetic acid, the anticonvulsant effect and its widespread use in Pediatrics, were the reasons for its evaluation in fluoroacetate poisoning.

An experimental study was conducted, to compare effects of chloral hydrate and ethanol in poisoned rats with sodium fluoroacetate. The statistical analysis applied was the chi square test. The results showed that chloral hydrate in low doses allows survival in 100 % of the exposed animals. It also confirms the effectiveness of ethyl alcohol at high doses. This result suggests that chloral hydrate may be an option as useful as ethanol and could be the choice drug in those patients who could not receive monoacetin or ethanol or because there is greater accessibility to chloral hydrate.

Keywords: fluoroacetate, rodenticide, poisoning, drug, ethanol, chloral hydrate.

1. Sección de Farmacología, Departamento de Ciencias Funcionales, Decanato de Ciencias de la Salud Dr Pablo Acosta Ortiz, Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Barquisimeto, estado Lara
2. Centro Toxicológico Regional Dra EL Bermúdez. Servicio de Urgencias Pediátricas. Hospital Universitario de Pediatría Dr Agustín Zubillaga. Barquisimeto, estado Lara

Autor de correspondencia: Dr Manuel S Ramírez S, Sección de Farmacología, Departamento de Ciencias Funcionales, Decanato de Ciencias de la Salud Dr Pablo Acosta Ortiz, Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Barquisimeto, estado Lara.
Teléfonos: 0416-4539094 / 0251-2592034. manuelramirez@ucla.edu.ve

INTRODUCCIÓN

El fluoroacetato de sodio (FS), ingrediente activo del compuesto 1080 existe en forma natural en plantas tóxicas de Australia, África y Suramérica; es un producto manufacturado que se utiliza para el control de mamíferos perjudiciales en Nueva Zelanda⁽¹⁾.

Es el método de control de animales salvajes en las zonas rurales de Australia, tales como perros, cerdos, gatos, zorros y conejos que causan serios daños económicos; en vista de su eficacia y la incapacidad de ser sustituido por un control más eficiente, su uso se ha reglamentado rigurosamente en ese país⁽²⁾.

FS se comercializa ilegalmente en Colombia y Venezuela, como Matarratas Guayaquil[®] y Exterminio[®], habiendo causado intoxicaciones animales y en seres humanos⁽³⁻⁶⁾.

El tóxico ejerce su acción bloqueando el ciclo de Krebs en la mitocondria, la cual contiene todas las enzimas esenciales para el funcionamiento de dicho ciclo, en el cual se incorpora el piruvato, producto final de la glucólisis y lo oxida para formar CO₂, una molécula de guanosina trifosfato y tres moléculas de nicotinamida adenina dinucleótido reducido (NADH), que entran a la cadena de transporte de citocromos para producir adenosintrifosfato (ATP). Estas reacciones proveen una mayor fuente de NADH y son críticas para la respiración celular oxidativa⁽⁷⁾. El mecanismo de toxicidad consiste en la incorporación del fluoroacetato como fluoroacetil-coenzima A, que se condensa con oxaloacetato para formar fluorocitrato; éste inhibe la enzima aconitasa y evita la conversión de citrato en isocitrato en el ciclo de Krebs. La inhibición de este sistema por el fluorocitrato resulta en una disminución del metabolismo de la glucosa y de la respiración celular y afecta los depósitos de energía celular⁽⁸⁾. La DL₅₀ de FS en ratas es de 1.2 a 5 mg / Kg peso y en humanos de 2 a 10 mg / Kg peso^(1,9); en relación con los perros, son muy sensibles al FS⁽³⁾.

En el tratamiento de la intoxicación humana por FS, aparte del tratamiento general y de soporte, se usa el monoacetato de glicerilo o monoacetín como terapia antidótica; la dificultad para obtener oportunamente este antídoto para una intoxicación que tiene una mortalidad superior a 95%, obliga a utilizar el más accesible etanol, para contrarrestar el bloqueo del ciclo de Krebs por fluoroacetato⁽⁹⁾. La respuesta terapéutica al etanol se basa en su oxidación a acetaldehído por la alcohol deshidro-

genasa, que a su vez es oxidado por la aldehído deshidrogenasa a ácido acético⁽¹⁰⁾; en estudios en modelos animales se concluye que el aumento del nivel de acetato, representa un sustrato alternativo al ciclo de Krebs⁽¹¹⁾.

No obstante su utilidad, el alcohol etílico como medicamento ha generado controversias por razones de tipo ético o religioso; por ejemplo, personas que lo rechazan categóricamente para sí o para un pariente intoxicado por FS, especialmente niños; adicionalmente existen las limitaciones legales contempladas en la Ley Orgánica de Protección al Niño y al Adolescente (LOPNA) y en la Ley Orgánica de Sustancias Estupefacientes y Psicotrópicas (LOSEP).

Por ello, en la búsqueda de otra opción terapéutica y su comparación con el alcohol etílico, se investigó el efecto que tendría el hidrato de cloral (HC) en la intoxicación aguda por FS en ratas, tomando en cuenta su biotransformación a metabolitos racionalmente útiles en la intoxicación por FS. Otras ventajas adicionales serían su amplio uso como hipnosedante, especialmente en pediatría y su efecto anticonvulsivante.

HC es extensamente administrado en procedimientos diagnósticos y en cirugía menor en pacientes ambulatorios, con ventajas sobre otros fármacos similares tales como, por ejemplo, su índice terapéutico relativamente amplio, la vía de administración oral o rectal, sus mínimos efectos adversos y la ausencia de depresión respiratoria en dosis terapéuticas⁽¹²⁾. Cuando se administra en sobredosis, se presenta coma profundo, depresión respiratoria y arritmias cardíacas severas⁽¹³⁾. HC se introdujo en la práctica pediátrica hace más de un siglo y sigue siendo una opción válida y vigente para la sedación; en la última década, varias nuevas publicaciones han confirmado su eficacia. La dosis recomendada para la sedación en niños es de 15-75 mg / Kg peso / dosis vía oral o rectal⁽¹³⁻¹⁴⁾. Tras su administración oral, no se encuentran cantidades importantes en sangre, debido a su rápida reducción hepática por la deshidrogenasa alcohólica, hasta el compuesto activo tricloroetanol (TCE), probable responsable de los efectos hipnóticos del hidrato⁽¹⁵⁾. TCE es luego glucurononconjugado a ácido uroclorálico o se oxida a ácido tricloroacético⁽¹²⁾. El metabolismo de HC a TCE se afecta en casos de insuficiencia hepática⁽¹⁶⁾.

La vida media estimada de TCE es de 7 a 40 horas, mientras la vida media del ácido tricloroacético es 4 a 6 días⁽¹⁷⁻²¹⁾. En el Cuadro 1 se comparan algunos aspectos farmacocinéticos de HC en seres humanos y en ratas.

Cuadro 1
Comparación de Aspectos Farmacocinéticos de Hidrato de Cloral en humanos y en ratas

Especie	% HC > TCE	% HC > TCA	T _{1/2} HC	T _{1/2} TCE	T _{1/2} TCA
Humanos	92	8*	↓↓min	7-40 hs	4-6 d
Ratas	15	77	3 min	5-7 min	8-11 hs

Clave: %= porcentaje; HC=Hidrato de cloral; > = Se oxida a; TCE = Tricloroetanol; TCA = Acido tricloroacético; T_{1/2} = Vida media; ↓↓min = pocos minutos; min = minutos; d= días; hs= horas
Fuente: (17-21)

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de investigación:

Se basó en un estudio básico de tipo experimental, con el objeto de evaluar el efecto de HC y compararlo con el del alcohol etílico (ETOH 16%) en la intoxicación aguda por FS en ratas Sprague-Dawley.

Muestra:

Se utilizaron 138 ratas machos Sprague-Dawley, con peso corporal entre 110 y 214 gramos, suministradas por el bioterio central del Decanato de Ciencias Veterinarias de la UCLA, las cuales se mantuvieron en el bioterio del Departamento de Ciencias Funcionales del Decanato de Ciencias de la Salud de la Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, en jaulas adecuadas para su especie e identificadas con tarjetas correspondientes al tratamiento, condiciones de luz, humedad y temperatura, siguiendo lo establecido en las Normas para Manejo y Cuidados de Animales⁽²²⁾; alimentadas con Ratarina® y agua *ad libitum*. Los animales se dividieron al azar en 17 grupos heterogéneos, de entre 6 y 10 ejemplares:

Grupo A: 8 Ratas a las cuales se les administró una dosis única de FS de 2,5 mg / Kg peso.

Grupo B: 8 Ratas a las cuales se les administró una dosis única de FS de 5 mg / Kg peso.

Grupos C, D y E: 8 Ratas cada uno, a las cuales se les administró una dosis única de FS de 2,5 mg / Kg peso. Luego HC a 100 mg / Kg peso / dosis, 200 mg / Kg peso / dosis y 300 mg / Kg peso / dosis respectivamente, a administrar cada 12 horas durante 3 días. Todos los animales de los tres grupos, fallecieron posterior a la primera dosis de HC.

Grupos F y G: 8 Ratas cada uno, a las cuales se les administró una dosis única de FS de 2,5 mg / Kg peso.

Luego HC a 50 mg / Kg peso / dosis y 25 mg / Kg peso / dosis respectivamente, administrado cada 12 horas durante 3 días.

Grupos H e I: 8 Ratas cada uno, a las cuales se les administró una dosis única de FS de 3 mg / Kg peso. Luego HC a 25 y 50 mg / Kg peso / dosis respectivamente, administrado cada 12 horas durante 3 días.

Grupo J y K: 8 Ratas cada uno, a las cuales se les administró una dosis única de FS de 5 mg / Kg peso. Luego HC a 25 y 50 mg / Kg peso / dosis, administrado cada 12 horas durante 3 días.

Los grupos J y K se incluyeron con la finalidad de probar el rango de protección del hidrato de cloral.

Grupo L y M: 10 Ratas cada uno, a las cuales se les administró una dosis única de FS de 2,5 mg / Kg peso. Luego ETOH a 1,5 y 3 mg / Kg peso / dosis respectivamente, administrado a los animales sobrevivientes cada 6 horas durante 3 días.

Grupo N: 8 Ratas a las cuales se les administró una dosis única de FS de 2,5 mg / Kg peso. Luego ETOH a 4 mg / Kg peso / dosis, administrado cada 6 horas durante 3 días.

Grupo O: 9 Ratas a las cuales se les administró una dosis única de FS de 5 mg / Kg peso. Luego ETOH a 1,5 mg / Kg peso / dosis, administrado a los animales sobrevivientes cada 6 horas durante 3 días.

Grupo P: 7 Ratas a las cuales se les administró una dosis única de FS a 5 mg / Kg. Luego ETOH a 3 mg / Kg peso /dosis, administrado a los animales sobrevivientes cada 6 horas durante 3 días.

Grupo Q: 6 Ratas a las cuales se les administró una dosis única de FS de 5 mg / Kg peso. Luego ETOH a 4 mg / Kg peso /dosis administrado cada 6 horas durante 3 días.

RESULTADOS

Se realizó un análisis de tipo descriptivo en el cual se utilizó el método del chi cuadrado, para comparar las variables de sobrevivencia y muerte; se estableció como significativa una $P < 0,05$ (nivel de confianza de 95%). Se evaluaron los grupos A, B, F, G, J, K, L, M, N, O, P y Q y se obtuvieron los resultados mostrados en el cuadro 2 y gráfico 1.

Cuadro 2
Comparación de los resultados entre los grupos de estudio

Grupos	Estadístico aplicado	p
A-B	1.37	0,3017
A-F	15.6	0,0004*
A-G	15.6	0,0004*
B-J	25.3	0,0001*
B-K	25.1	0,0001*
A-L	5.21	0,0400*
A-M	5.20	0,0400*
A-N	16.1	0,0004*
B-O	1.78	0,3311
B-P	2.01	0,1044
B-Q	22.3	0,0001*
F-L	4.31	0,0425*
F-M	4.31	0,0425*
G-L	4.31	0,0425*
G-M	4.31	0,0425*
J-O	28.2	0,0002*
J-P	7.81	0,0034*

* Diferencias estadísticamente significativas

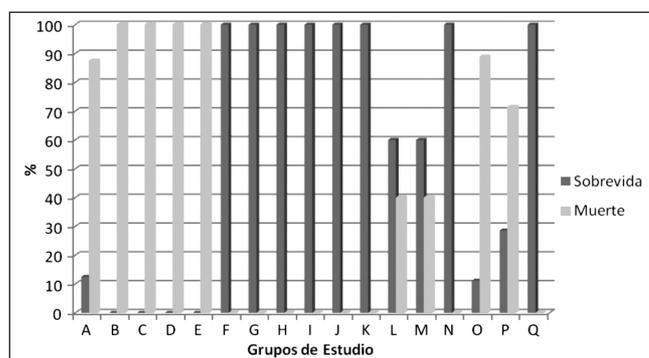


Gráfico 1. Distribución de los grupos de estudio según Resultados de la intervención

DISCUSIÓN

Las dosis de FS usadas en esta investigación originaron una mortalidad entre 87.5 y 100% en los 2 grupos que sólo recibieron dicho tóxico. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

También fallecieron todos los animales que recibieron FS, seguido de dosis altas (100-300 mg / Kg peso)

de HC; esto podría explicarse por un posible sinergismo de suma de las acciones del FS con los efectos adversos típicos de una sobredosis con hidrato, específicamente arritmias cardíacas y depresión del SNC. En relación a ETOH, las dosis bajas no brindaron una protección absoluta de las ratas intoxicadas con FS (Cuadro resumen 2).

Cuadro resumen 2

Resumen Evolución de ratas según exposición a fluoracetato de sodio solo, con Hidrato de Cloral (dosis altas) o con Alcohol Etílico (dosis bajas)

Evolución	Solo FS	FS + ↑HC	FS + ↓ETOH	Total
Sobrevivencia	1	0	15	16
Muerte	15	24	21	60
Total	16	24	36	76

Clave: FS: Fluoroacetato de sodio; ↑HC= Dosis altas hidrato de cloral; ↓ETOH= Dosis bajas alcohol etílico

Por el contrario, en los 4 grupos de ratas que recibieron FS y dosis menores de HC (25-50 mg / Kg. peso), hubo una protección de 100% de las ratas expuestas. Hubo diferencias estadísticamente significativas en esos 4 grupos. Asimismo, sobrevivieron los animales que recibieron dosis altas de alcohol (p=0,004) y (p=0,001). (Cuadro resumen 3).

Cuadro 3

Resumen Evolución de ratas según exposición a fluoracetato de sodio, con hidrato de cloral (dosis terapéuticas) o con alcohol etílico (dosis altas)

Evolución	FS + HC (Dt)	FS + ↑ ETOH	Total
Sobrevivencia	48	14	62
Muerte	0	0	0
Total	48	14	62

Clave: FS: Fluoroacetato de sodio; HC (Dt) = Dosis terapéuticas hidrato de cloral; ↑ETOH: Dosis altas alcohol etílico.

Estas dosis de HC son equivalentes a aquellas corrientemente usadas en Pediatría, en pacientes que requieren el fármaco como hipnosedante⁽¹³⁻¹⁴⁾. El hidrato se administró cada 12 horas durante 3 días, tomando en cuenta que la excreción completa de FS tarda entre 1 y 7 días, aunque su vida media plasmática, según estudios animales es menor de 12 horas^(1,4).

La comparación de dosis terapéuticas de HC con dosis bajas y medias de ETOH mostró diferencias estadísticamente significativas.

En el Centro Toxicológico Regional Dra Elba Luz Bermúdez, en la intoxicación por FS se utilizan con éxito, dosis de ETOH de un mililitro de alcohol 40% (0.32 gramos = 320 mg) por kilogramo de peso cada 4-6 horas durante 24 horas⁽²³⁾. Otra dosificación de ETOH utilizada en humanos es de 0,8 gramos por kilogramo de peso⁽²⁴⁾.

Para la administración de ETOH deben considerarse aspectos farmacocinéticos tales como su proceso de eliminación, el cual sigue el modelo de Michaelis-Menten y su capacidad máxima de eliminación es de 8.5 gr /h/70 kg, equivalente a una tasa de desaparición de ETOH de 230 mg/L/h (25). Asimismo se toma en cuenta su densidad de 0.79074 gr/ml⁽²⁶⁾.

Se concluye que en este estudio experimental en particular, tanto el hidrato como el etanol a las dosis adecuadas, fueron eficaces en el tratamiento de la intoxicación por FS, aunque la potencia de ETOH fue mayor que la de HC. Por el contrario, con la información disponible en humanos^(13-14, 23), se podría inferir que HC tiene mayor potencia que ETOH en el tratamiento de esta intoxicación, es decir 25-50 mg por Kg. peso dosis de HC vs 320 mg por Kg peso dosis de ETOH.

Los datos farmacocinéticos de FS, HC y ETOH, sugieren que unas pocas dosis de hidrato serían suficientes en el tratamiento de la intoxicación por FS.

El resultado alcanzado en esta investigación permite proponer la utilización de HC en pacientes con intoxicación por FS, como alternativa terapéutica del ETOH; el hidrato, fármaco ampliamente usado en Pediatría además de reactivar el ciclo de Krebs, como el acetato producido en la oxidación del ETOH, permite la prevención y el tratamiento de las convulsiones, una de las complicaciones más frecuente en este tipo de intoxicaciones.

Asimismo, se describe una interacción entre etanol e hidrato de cloral, en la que el NADH generado en el proceso oxidativo del alcohol etílico permite la reducción del hidrato de cloral y promueve la formación de tricloroetanol⁽¹⁸⁾.

Esta interacción podría ser de utilidad en determinadas circunstancias, en las cuales no se presente una respuesta satisfactoria a un solo fármaco, especialmente en animales domésticos o en humanos adultos. Sin embargo, puesto que ambos compuestos se oxidan por la alcohol.aldehído deshidrogenasa, se podría inferir la posible afectación del metabolismo de uno de los fármacos.

Este resultado facilita la realización de investigaciones adicionales, relacionada con otros compuestos aun más inocuos y de mayor disponibilidad, en el tratamiento precoz de dicha intoxicación.

AGRADECIMIENTO

Al Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico de la Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado (CDCHT-UCLA), Código 019-ME-2008 por el financiamiento de esta investigación.

Al Dr. Igor Ramones Páez, profesor de la Sección de Farmacología, Departamento de Ciencias Funcionales, Decanato de Ciencias de la Salud de la Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, por la asesoría metodológica.

Al Dr. Manuel A Arellano Parra, Presidente de la Red Toxicológica Nacional, por la revisión del trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Eason C, Miller A, Ogilvie S, Fairweather A. Review. An updated review of the toxicology and ecotoxicology of sodium fluoroacetate (1080) in relation to its use as a pest control tool in New Zealand. *New Zealand J Ecol* 2011. 35(1): 1-20 (Consultado 05-05-2011). Disponible en: http://www.newzealandecology.org/nzje/new_issues/NZJEcol35_1_1.pdf
- (2) Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority (APVMA). Sodium Fluoroacetate Final Review Report and Regulatory Decision. The reconsideration of registrations of products containing sodium fluoroacetate and approvals of their associated labels. 2008. ISSN 1448-1553. (Consultado 2011-05-12). Disponible en: http://www.apvma.gov.au/products/review/docs/1080_final_review_report.pdf
- (3) Isea G, Hernández A, Rodríguez I, Isea E. Intoxicación por fluoracetato de sodio en perro: presentación de un caso. Trabajo Original. *Toxicología Veterinaria. Rev Toxicol en Línea (RETEL) N° 10*. 2006. SERTOX. pp 2-18. Consultada 07-05-2011. Disponible en: <http://www.sertox.com.ar/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=134>
- (4) Durango L, Arroyave C, Jaramillo C. Miocarditis secundaria a intoxicación con monofluoroacetato de sodio. *Act Med Colomb* 2006. 31 (3): 120-124. Consultada 07-05-2011. Disponible en: <http://www.actamedcolomb.org.co/vol31-03/pdf/d1.pdf>
- (5) Acosta P, Góngora A, Cortés L, Rodríguez M. Intoxicación por fluoracetato de sodio. Reporte de caso. *TOXICOLOGÍA. Acta Col Cuid Intens* 2008; 8(4): 357-362. (Consultado 07-05-2011). Disponible en: http://www.acemcolombia.zobychost.com/documents/Intoxicacion_por_fluoroacetato.pdf
- (6) Ramírez M. Inebriation with pyridoxine and fluoroacetate: a case report. [Abstract]. *Vet Hum Toxicol*. 1986;28(2):154.

- (Consultado 2011-05-10). Disponible en: <http://www.fluoridealert.org/pesticides/sodium.fluoroacetate.pubmed.htm>
- (7) Delaney K. Metabolic Principles. Cap 8. In: Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Editors Goldfrank L, Flommenbaum N, Lewin N, Weisman R, Howland MA. Appleton Lange 4th Edition 1990. pp 73-89. ISBN 0-8385-3143-3.
- (8) Ecobichon D. Toxic Effects of Pesticides Chap 22. En: Casarett & Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons. Editor Curtis D Klaassen. 15th Edition. International Edition 1996. McGraw-Hill. New York. Pp: 643-689. ISBN 0-07-113927-3.
- (9) Córdoba D. Flúor y compuestos fluorados. Cap 36. En: Toxicología. Darío Córdoba. El Manual Moderno. 5^a Edición. 2006. Bogotá. Pp 308-312 ISBN: 958-9446-16-7
- (10) Klaassen C, Watkins J. Efectos de solventes y vapores. Capítulo 24. En: Casarett & Doull's. Manual de Toxicología. 5th Edición. 2001. McGraw-Hill Interamericana. México. Pp: 643-689. ISBN: 970-10-2819-8. pp 723-750.
- (11) Berrouet M, Escobar I, González D. Fluoracetato de sodio: estado del arte. Trabajos de Revisión. Toxicología Clínica. Rev Toxicol en Línea (RETEL) N° 16. 2008. SERTOX. pp 1-10. Consultada 07-05-2011. Disponible en: <http://www.sertox.com.ar/modules.php?name=Content&pa=show-page&pid=500>
- (12) Pershad J, Palmisano P, Nichols M. Chloral hydrate. The good and the bad. Pediatric Emergency Care. 1999; 15 (6): 432-435.
- (13) Buck M. The Use of Chloral Hydrate in Infants and Children. *Pediatr Pharm* 2005; 11(9). (Consultada 2010-05-10). Disponible en: <http://www.healthsystem.virginia.edu/alive/pediatrics/PharmNews/200509.pdf>
- (14) Young J, Priebe C. Vademécum. Sección IV. En Graef JW. *Terapéutica Pediátrica*. Department of Medicine Children's Hospital Boston. Hospital Manual. Sexta Edición. Marbán Libros SL. España 1999. Pp 563-610. ISBN 84-7101-289-8.
- (15) Charney D, Mihic J, Harris A. Hipnóticos y sedantes. Capítulo 17. En: Goodman&Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Editores Hardman JG, Limbird LE, Goodman GA. Volumen I Décima Edición. México 2003. Pp 407-436. McGraw-Hill Interamericana Editores. SA de CV. ISBN 970-10-3880-0).
- (16) Moreno L, Herrera A, Oyola L, Arroyo J, Marrufo L. Metabolismo de Hidrato de Cloral en Ratas con Insuficiencia Hepática inducida por Tetracloruro de Carbono. *Rev Peru Med Exp Sal Pub*. 2003. 20 (4): 186-192. (Consultada 2011-05-13). Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=36320403>
- (17) Beland F. 1999. National Center for Toxicological Research. NTP Technical Report on the Toxicity and Metabolism Studies of Chloral Hydrate (CAS N° 302-17-0) Administered by Gavage to F344/N Rats and B6C3F1 Mice. National Toxicology Program. Toxicity Report Series. Number 59. National Center for Toxicological Research. Jefferson AR. U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service National Institutes of Health. 1999. Consultado 28-06-2011. Disponible en http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/ST_rpts/tox059.pdf
- (18) World Health Organization (WHO). Chloral Hydrate. Concise International Chemical Assessment Document 25. Dr R. Benson, Region VIII, Environmental Protection Agency, Denver, CO, USA. Geneva, 2000. Pp. 1-39 ISBN 92 4 153025 1. (Consultado 2011-05-13). Disponible en: <http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad25.pdf>
- (19) American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs and Committee on Environmental Health. Use of Chloral hydrate for sedation in children. *Pediatrics* 1993; 92 (3): 471-3. Consultada (2011-05-13). Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/92/3/471.full.pdf>
- (20) Zimmermann T, Wehling M, Schulz H. The relative bioavailability and pharmacokinetics of chloral hydrate and its metabolites. [Abstract]. *Arzneimittelforschung*. 1998; 48(1): 5-12. (Consultada 2011-05-13). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9522024>
- (21) Gaullard J, Cheref S, Vacherontrystam M, Martin C [Chloral hydrate: a hypnotic best forgotten?]. [Abstract]. *Encephale*. 2002 May-Jun; 28(3 Pt 1):200-4. (Consultada 2011-05-13). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12091779>
- (22) Van Zutphen L, Baumans V, Beynen A. Procedimientos experimentales. En: Van Zutphen L, Baumans V, Beynen A. *Principios de la Ciencia del Animal de Laboratorio. Una contribución al empleo y cuidado humanitario de los animales y a la calidad de los resultados experimentales*. Granada, España: Edición Especial ELSEVIER; 1999. p. 331-351.
- (23) Ramírez M, editor. *Intoxicaciones Agudas en Pediatría. Aspectos Básicos para el Diagnóstico y Tratamiento* [monografía en Internet] Barquisimeto: Decanato Medicina UCLA 2006 [citado en: 2011 May 24]. Disponible en: http://bibmed.ucla.edu.ve/edocs_bm UCLA/MaterialDidactico/farmacologia/IntoxPediaticas.pdf.
- (24) Smith GD, Shaw LJ, Maini PK, Ward RJ, Peters TJ, Murray JD. Mathematical modeling of ethanol metabolism in normal subjects and chronic alcohol misusers. *Alcohol*. 1993; 28(1):25-32. [citado en: 2011 Ago 25]. Disponible en: <http://eprints.maths.ox.ac.uk/502/1/35.pdf>
- (25) Holford NH. Clinical pharmacokinetics of ethanol. *Clin Pharmacokinet*. 1987; 13(5):273-292. [citado en: 2011 Ago 23]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3319346>.
- (26) Repetto M. Toxicología del alcohol etílico. Capítulo 11. En: Repetto M. *Toxicología Avanzada*. Madrid, España. Ediciones Diaz de Santos SA. 1995. pp. 425-476. ISBN 84-7978-201-3.