

## Evaluación con la escala Likert de la aceptación del sabor de tres marcas comerciales de sulfametoxazol/trimetoprim en su presentación líquida

Reyes Hernández, Manuel U.<sup>1</sup> Hernández Lira, Idalia<sup>2</sup>  
 Lira Rodríguez, Concepción<sup>2</sup> López Cruz, Gerardo<sup>1</sup>  
 Echeverría Mayrén, Carlos<sup>2</sup> Quero Hernández, Armando<sup>1</sup>  
 Reyes Hernández, Katy L.<sup>1</sup> Reyes Gómez, Ulises<sup>1</sup>  
 Hernández Magaña, Rafael<sup>1</sup>

## Evaluation with the Likert scale taste acceptance, of three commercial brands of sulfamethoxazol/trimetoprim in liquid form

Fecha de aceptación: octubre 2020

### Resumen

**INTRODUCCIÓN.** El sulfametoxazol con trimetoprima (s/t) tiene diversas indicaciones en pediatría para infecciones bacterianas agudas y crónicas. El sabor que guarda este fármaco es definitivo para su aceptación, requisito para un cumplimiento exacto de la dosis y, por tanto, del éxito del tratamiento.

**OBJETIVO.** Conocer la aceptación de tres marcas diferentes de s/t en su presentación líquida, en un grupo de estudiantes universitarios, de diferentes edades, sexo e índice de masa corporal.

**POBLACIÓN Y MÉTODO.** Estudio observacional, prospectivo, comparativo y cegado en el que se valoró el sabor y la aceptación de s/t de tres marcas comerciales en suspensión (bactrim, ectaprim y bactropim). Se incluyó a aquellas personas que estaban en condiciones de ayuno y que en su historia clínica no mostraran datos de alergia a los fármacos utilizados ni antecedentes de enfermedades ácido-pépticas y hepáticas. En dicha evaluación de aceptación se utilizó la escala Likert. Entre una toma y otra se les pidió que realizaran lavado bucal con agua simple. A todos los participantes se les solicitó consentimiento por escrito.

**RESULTADOS.** Participaron un total de 45 estudiantes, quienes hicieron cada uno la evaluación de los tres fármacos otorgando un puntaje de preferencia en la escala 1-5. El puntaje promedio de aceptación fue mayor para el fármaco ectaprim (4.08), seguido de bactrim (3.69) y bactropim (2.20). En el análisis de varianza (anova) al menos un grupo mostró diferencia estadísticamente significativa. En el análisis por subconjuntos, el sabor del bactropim fue estadísticamente menos aceptado que los otros fármacos ( $p < 0.001$ ). Aunque el puntaje de aceptación del sabor fue mayor para el ectaprim, no hubo diferencia estadística con la aceptación del bactrim ( $p = 0.165$ ). Ninguna variable (edad, peso, índice de masa corporal) mostró correlación con otorgar mayor o menor puntaje a cada fármaco.

**DISCUSIÓN.** La marca comercial de ectaprim tuvo la mejor aceptación en 79.44%, seguido de bactrim en 66.67%, y el de peor aceptación en 60% fue el bactropim. Es importante considerar estos resultados para prescribir los de mejor aceptación por su sabor en la presentación líquida.

**Palabras clave:** *aceptación, escala Likert, sabor, sulfametoxazol/trimetoprima.*

### Abstract

**INTRODUCTION.** Sulfamethoxazole with trimethoprim (s/t) has different indications in acute and chronic bacterial infections in children. Flavor of this drug is definitive for its acceptance, and for exact dose compliance and therefore the success of the treatment.

**OBJECTIVE.** To know the acceptance of three different brands of s/t in its liquid presentation, in a group of university students.

**POPULATION AND METHOD.** Observational, prospective, comparative and blinded study. Taste and acceptance of s/t of three commercial brands in suspension were evaluated (bactrim, ectaprim and bactropim). Forty five students were included, they were in fasting conditions and their clinical history did not show allergy data to the drugs used or an acid-peptic and liver diseases history. Likert scale was used for acceptance evaluation, granting a preference score on 1-5 scale. Between every evaluation, mouthwash with water was performed. Written consent was requested from all participants.

**RESULTS.** A total of 45 students participated. The average acceptance score was higher for the drug ectaprim (4.08), followed by bactrim (3.69) and bactropim (2.20). In the ANOVA test at least one group showed a statistically significant difference. In the analysis by subsets, the taste of the drug bactropim was statistically less accepted than the other drugs ( $p < 0.001$ ). Although the taste acceptance score was higher for ectaprim, there was no statistical difference with the acceptance of the drug bactrim ( $p = 0.165$ ). No variable (age, weight, body mass index) showed a correlation with giving a higher or lower score to each drug.

**DISCUSSION.** Ectaprim's trademark had the best acceptance in 79.44%, followed by bactrim in 66.67%. The one with the worst acceptance in 60% was bactropim. These results must be considered for the prescription of those with the best acceptance due to their best taste in their liquid presentation.

**Keywords:** *acceptance, Likert scale, taste, trimethoprim/sulfamethoxazole.*

<sup>1</sup> Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

<sup>2</sup> Facultad de Medicina, Universidad Regional del Sureste, Oaxaca

Correspondencia: Dr. Ulises Reyes Gómez

Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael. Anáhuac núm. 460, Col. Tequisquiapan, San Luis Potosí.

Dirección electrónica: reyes\_gu@yahoo.com

Teléfono: 95 1547 2165

## Introducción

El incumplimiento o falta de adherencia terapéutica constituye un importante problema de salud pública. La falta de adherencia al tratamiento oscila, según la patología, entre 30 y 60% de los pacientes, y en al menos la mitad de los pacientes, los beneficios potenciales del tratamiento prescrito se ven mermados a causa de este incumplimiento.<sup>1</sup>

A lo largo del tiempo, los antibióticos se han considerado uno de los descubrimientos más destacados en la historia de la medicina. Entre ellos, las sulfonamidas son fármacos muy efectivos para prevenir y curar infecciones bacterianas en seres humanos. A mediados de 1970 se introdujo la combinación de trimetoprim con sulfametoxazol (s/t),<sup>2,4</sup> la cual mezcla dos agentes antimicrobianos que actúan sinérgicamente contra una amplia variedad de bacterias.<sup>5</sup> Inhiben la síntesis de tetrahidrofolato (forma activa del ácido fólico); impiden el crecimiento bacteriano al interferir en la síntesis de ácidos nucleicos, sobre todo de cocos gram positivos y cocos y bacilos gram negativos aeróbicos, en especial sobre enterobacterias. Su eliminación mayoritariamente (entre 60 y 80%) ocurre de forma inalterada por medio de la orina. Para todos los usos, este fármaco está indicado a partir de un año de vida, aunque en ciertas condiciones también se ha empleado en lactantes menores de un año. Su mayor uso se hace en profilaxis de infecciones del tracto urinario.<sup>6,7</sup> pero también como tratamiento de infecciones del tracto urinario debido a cepas susceptibles de *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. y *Staphylococcus coagulans* negativo, incluyendo *S. saprophyticus*.<sup>8,9</sup> De igual forma, para el tratamiento de las otitis media aguda causadas por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* susceptibles; también como una alternativa al tratamiento de la neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii*, en combinación con dapsona. Su administración es exclusivamente oral, así como en profilaxis de infección urinaria; sin embargo, s/t se ha relacionado con algunos casos de lesión hepatocelular que pueden ser graves y provocar insuficiencia hepática aguda.<sup>9</sup> En pediatría su uso por vía oral es el más frecuente. Un aspecto poco estudiado es su sabor, que en no pocas ocasiones es definitivo para la aceptación del fármaco, requisito indispensable para un cumplimiento exacto de la dosis y, por tanto, del éxito del tratamiento.

## Objetivo

Conocer la aceptación de tres marcas diferentes de s/t en su presentación líquida, en un grupo de estudiantes universitarios de diferentes edades, sexo e índice de masa corporal.

## Población y método

Estudio observacional, prospectivo, comparativo y cegado en el que se valoró el sabor y la aceptación de s/t de tres marcas comerciales (bactrim, ectaprim y bactropim).

Se incluyó un grupo de estudiantes de medicina de la institución (¿del Instituto San Rafael o de la Universidad

Regional del Sureste?). Se les solicitó estar en condiciones de ayuno y que en su historia clínica no mostraran datos de alergia a los fármacos utilizados ni antecedentes de enfermedades ácido-pépticas y hepáticas.

Previo consentimiento por escrito, se les dio a probar 2 ml de cada fármaco, éstos se etiquetaron como *a*, *b* y *c* para evitar que conocieran de qué producto se trataba. Se colocó dicho fármaco en la parte media de la lengua desde su parte posterior hasta la anterior, y otro ml en los bordes de la lengua. En seguida se les indicó que lo paladearan y luego lo clasificaran de acuerdo con la escala Likert,<sup>10</sup> que comprende puntajes del 1 al 5: 1 "muy desagradable", 2 "desagradable", 3 "indiferente", 4 "agradable" y 5 "muy agradable". Entre una toma y otra se les pidió que realizaran lavado bucal con agua simple.

La escala Likert ha sido ampliamente validada en diversas aplicaciones en la ciencia, con cinco opciones de respuesta en términos de acuerdo y desacuerdo. Se ha utilizado y validado psicométricamente en pacientes con distintos tipos de enfermedades crónicas, entre las que se encuentran esclerosis múltiple, eventos vasculares cerebrales, lupus, hepatitis c y VIH, además de población general<sup>11</sup> y muy recientemente en un trabajo mexicano sobre fatiga en residentes de medicina.<sup>12</sup>

El índice de masa corporal (IMC) se calculó de acuerdo con los lineamientos internacionales, dividiendo los kilogramos de peso por el cuadrado de la estatura en metros (IMC = peso [kg]/estatura [m<sup>2</sup>]). El sobrepeso se define como un IMC de más de 25. Se consideró obeso al participante cuyo IMC fue superior a 30, para ello se utilizó una báscula de la marca (¿cuál?).<sup>13</sup>

## Resultados

Participaron un total de 45 estudiantes, cada uno hizo la evaluación de los tres fármacos otorgando un puntaje de preferencia en la escala 1 a 5. Se obtuvieron 135 evaluaciones. Las características demográficas de los participantes se muestran en la cuadro 1. El puntaje promedio de aceptación fue mayor para el fármaco ectaprim (4.08), seguido de bactrim (3.69), y el que obtuvo menor puntaje fue bactropim (2.20).

**Cuadro 1.**  
Características demográficas de los participantes

|  |             |
|--|-------------|
| Edad (años)                                  | 18.6 ± 1.0  |
| Sexo femenino (%)                            | 62          |
| Peso (kg)                                    | 60.7 ± 10.5 |
| Talla (cm)                                   | 163 ± 8.5   |
| Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> ) | 22.7 ± 3.1  |

En el análisis de varianza (ANOVA) al menos un grupo mostró diferencia estadísticamente significativa (cuadro 2). En el análisis por subconjuntos el sabor del bactropim fue estadísticamente menor aceptado que los otros fármacos ( $p > 0.001$ ). Aunque el puntaje de aceptación del sabor fue mayor para el ectaprim, no hubo diferencia estadística con la aceptación del fármaco bactrim ( $p = 0.165$ ) (cuadro 3).

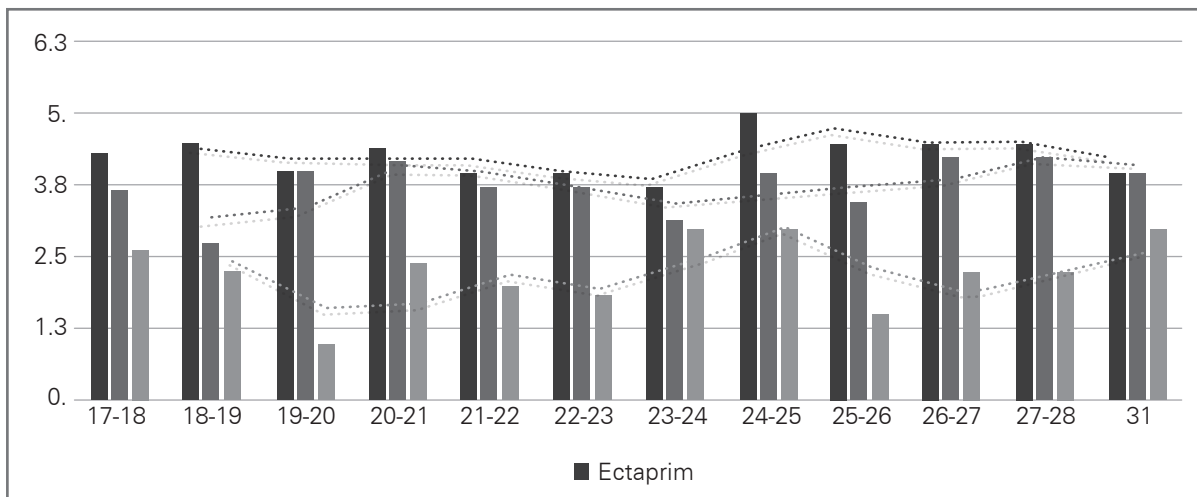
**Cuadro 2.**  
ANOVA - 1 factor

| Puntaje          | Suma de cuadrados | Grados de libertad | Media cuadrática | F      | Sig.   |
|------------------|-------------------|--------------------|------------------|--------|--------|
| Entre grupos     | 89.170            | 2                  | 44.585           | 41.303 | <0.001 |
| Dentro de grupos | 142.489           | 132                | 1.079            |        |        |
| Total            | 231.659           | 134                |                  |        |        |

**Cuadro 3.**  
Análisis de subconjuntos homogéneos

|             |    | Subconjunto para alfa = 0.05 |        |
|-------------|----|------------------------------|--------|
| Antibiótico | N  | 1                            | 2      |
| Bactroprim  | 45 | 2.2000                       |        |
| Bactrim     | 45 |                              | 3.6889 |
| Ectaprim    | 45 |                              | 4.0889 |
| Sig.        |    | 1.000                        | 0.165  |

**Gráfica 1.**  
Promedios de aceptación de medicamentos según IMC



Ninguna variable (edad, peso, índice de masa corporal) mostró correlación con otorgar mayor o menor puntaje a cada fármaco (gráfica 1).

## Discusión

El sabor es un poderoso determinante de la conducta de consumo del ser humano. Aunque en el lenguaje cotidiano los términos sabor y gusto a menudo se utilizan de manera indistinta, el sabor se refiere a la sensación integrada que surge de la información combinada del gusto, la quimiosensación, y el olfato.<sup>14</sup>

El sentido del gusto comienza a aparecer de forma relativamente temprana durante el desarrollo. Utilizando una variedad de técnicas, algunos estudios conductuales sugieren que para el último trimestre del desarrollo prenatal,

las papilas gustativas son capaces de detectar y comunicar información hacia estructuras del sistema nervioso central responsables de la organización y control de las conductas afectivas.<sup>15</sup> Cada vez hay más evidencia que sugiere que, desde antes del nacimiento y durante todo el desarrollo, las oportunidades repetidas y variadas para aprender sobre los sabores de los alimentos saludables aumentan la aceptación posterior y consumo de dichos alimentos.<sup>16</sup> En el caso de los niños siempre es importante conocer el sabor que tienen los fármacos, esto es importante para su mejor aceptación y, por ende, para un cumplimiento terapéutico adecuado. La marca comercial de ectaprim tuvo la mejor aceptación con 79.44%, seguido de bactrim con 66.67% y el de menor aceptación con 60% fue el bactroprim.

En otro contexto, el incumplimiento relacionado con los medicamentos contempla cinco formas,<sup>17</sup> las más habituales son: 1) no retirar de la farmacia la prescripción,

2) tomar una dosis incorrecta, 3) tomar el medicamento en pautas erróneas, 4) olvidar una o más dosis, y 5) abandonar demasiado pronto el tratamiento. El mal sabor queda incluido en el punto 5 debido a los efectos negativos que provoca el fármaco: se deja de tomar de forma intencional.

Es bien conocido que el no cumplimiento del tratamiento prescrito tiene implicaciones en la calidad de vida, en la morbimortalidad de los pacientes y en el costo económico de su tratamiento, por tanto, es un tema de gran trascendencia.<sup>18,19</sup>

El sabor amargo es una sensación común que se debe a la activación de receptores gustativos que responden a un estímulo químico. La habilidad de los humanos para detectar este sabor está determinada por un lugar en el cromosoma 5 y posiblemente en el 7. Los receptores del sabor amargo son los llamados  $\tau 2R$  ubicados en la células receptoras del gusto ( $\tau RC$ ) tanto de la lengua como del paladar, estos receptores son capaces de responder ante diversos compuestos amargos. Las papilas gustativas son estructuras en forma de cebolla que contienen alrededor de 50 a 100 células gustativas. Los químicos provenientes de los medicamentos ingeridos son disueltos por la saliva y entran por los poros gustativos. Aquí éstas interactúan con las proteínas receptoras del gusto o con los poros conocidos como canales iónicos.<sup>20</sup>

En cuanto a los fármacos con sabor desagradable o amargo, muchos contienen ingredientes activos que son los causantes de su sabor. En nuestro análisis el bactropin (nc) fue el más amargo. Una vez que se ingieren y se absorben, el ingrediente activo se transfiere de la sangre a la saliva en cantidades suficientes para provocar este sabor desagradable. Otros se acumulan en las papilas gustativas en cantidades suficientes para provocar su sabor amargo, originado disgeusia al interrumpir la función normal de ellas.<sup>21,22</sup> Otros más pueden provocar un sensación metálica desagradable al activar receptores químicos específicos situados en la boca, la lengua o los nervios que transmiten señales gustativas al cerebro.<sup>23</sup> Un ejemplo de estas alteraciones son, sobre todo, amoxicilina, ampicilina, azitromicina, ciprofloxacino, claritromicina, metronidazol, ofloxacino tetraciclinas y s/t, que es el caso que nos ocupa.<sup>24</sup>

Específicamente hablando de sulfas, sólo encontramos dos trabajos clínicos relacionados con el sabor que

guardan éstas, y en donde se sitúan como antimicrobianos de sabor agradable a la amoxicilina, cefalexina, cefixima; a los de sabor inconsistente (es decir, puede o no ser aceptado en su palatabilidad) a la amoxicilina/ácido clavulánico, azitromicina, ciprofloxacino, eritromicina y sulfametoxazol con trimetoprim (s/t); y como sabor desagradable a cefuroxime, cefpodoxima y dicloxacilinas;<sup>25</sup> y sólo un estudio llevado a cabo en México, en el Instituto Nacional de Pediatría con médicos pediatras, por Gutiérrez y colaboradores, quienes compararon s/t *versus* ampicilina, donde las de mejor aceptación fueron las ampicilinas evaluadas.<sup>26</sup> No encontramos ningún reporte que relacione el s/t en sus diferentes marcas, por ello consideramos importante el presente estudio.

Existen estrategias que podrían ayudar a que los niños acepten los fármacos amargos. Aun cuando la mayoría de los medicamentos en estado líquido suelen tener sabores agradables, algunos pueden ser desagradables al gusto de los niños pequeños. Ciertos medicamentos se pueden mezclar con chocolate, yogurt de sabor o gelatina, pero siempre controlando que la dosis sea la correcta y que en la cuchara no se haya quedado ningún residuo del fármaco, para facilitar que se tomen la dosis entera. Para administrar jarabes u otros líquidos, lo mejor es utilizar una jeringuilla (en lugar de una cuchara) a fin de asegurarse de que se toma exactamente la cantidad indicada. Las jeringas orales tienen algunas ventajas para administrar medicamentos líquidos: son precisas y fáciles de usar, aunque puede haber problemas con las jeringas orales. La Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de Estados Unidos ha recibido informes de casos de niños pequeños que se han ahogado con las tapas de las jeringas. Para estar seguro, retire la tapa antes de usar una jeringa oral y tírela si no la necesita para uso futuro. En caso de sí llegar a necesitarla, manténgala lejos del alcance de los bebés y niños pequeños.<sup>27,28</sup> (falta esta ficha bibliográfica)

Se recomienda considerar estos resultados para prescribir los fármacos de mayor aceptación por su mejor sabor. Aun cuando por ética este estudio se realizó en adolescentes y adultos, se puede traspolar a niños que ya le toman sabor a los fármacos líquidos.

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias

1. Cazorla, S.M. y Rodríguez, D.D., "Grado de adherencia terapéutica a los fármacos del metabolismo óseo-mineral: ¿toman nuestros pacientes la medicación prescrita?", *Enf Nefrol*, 2013, 16 (1): 41-47.
2. Belloso, H.W., "Historia de los antibióticos", *Rev Hosp Ital B Aires*, 2029, 29 (2): 48-111.
3. Arias, P.J., "Comparación entre ciprofloxacina y antibióticos de otros grupos farmacológicos para el tratamiento de infecciones del tracto urinario", *Universidad de Costa Rica*, revista electrónica, 2017; 32.
4. Espín, I.M., Aguilera, A.D., García, P.A. y Baquero, A.F., "Neumonía adquirida en la comunidad resistente a metililina *Staphylococcus aureus* en lactantes", *Enf Infec y Microb Clín*, 2019, 37 (8): 551-552.
5. Byron, M.D., Hooper, C.D. y Mitty, J., "Trimethoprim-sulfamethoxazole: an overview *Up ToDate* 2020, 1 (09). Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/trimethoprim-sulfamethoxazole-an-overview>.
6. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría, *Pediamécum*, 2015. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/trimetoprim>. Consultado el 17/11/2019.
7. Williams, G. y Craig, J.C., "Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children", *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019, 4: CD001534. doi: 10.1002/14651858.CD001534.pub4.
8. Onakpoya, I.J., Hayward, G. y Heneghan, C.J., "Antibiotics for preventing lower respiratory tract infections in

- high-risk children aged 12 years and under", *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015, 9, Art. No.: CD011530. DOI: 10.1002/14651858.CD011530.pub2.
9. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, "Sulfamethoxazole-trimethoprim", 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547937>.
  10. Ramírez, R.O., "Obstáculos para la elaboración de escalas tipo Likert: una reflexión personal", *Medicina Familiar*, 2007, 9 (2): 75-84.
  11. Lerdal, A.A., Kottorp, C., Gay, B.E. Aouizerat, C.J., Portillo, K.A. y Lee, A. "7-item version of the fatigue severity scale has better psychometric properties among HIV-infected adults: an application of a Rasch model", *Qual Life Res*, 2011, 20: 1447-1465.
  12. Duarte, R.E., Velasco, B.E., Sánchez, S.J. y Reyes, L.L., "Validación psicométrica de la escala de gravedad de fatiga en médicos residentes", *Educ Med*, 2019, 20 (1): 28-36. Disponible en: <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/>.
  13. Delwiche, J.F., "The impact of perceptual interactions on perceived flavor", *Food Qual Pref*, 2004, 15: 137-146.
  14. Forestall, C.A. y Mennella, J.A., "The ontogeny of taste perception and preference throughout childhood", en Doty, R.L. (ed.), *Handbook of olfaction and gustation*, 3ª ed., Nueva York, John Wiley and Sons, 2015, pp. 795-830.
  15. Beauchamp, G.K. y Mennella, J.A., "Early flavor learning and its impact on later feeding behavior", *J Pediatr Gastr Nutr*, 2009, 48: s25-s30.
  16. García, J.E., "Incumplimiento como causa de problema relacionado con medicamentos en el seguimiento farmacéutico", tesis doctoral, Granada, 2013.
  17. "Adherencia terapéutica con carbonato de lantano", *Sociedad Española de Nefrología*, 2013, 4 (2): 1-54.
  18. Tentori, F., Blayney, M.J., Albert, J.M., Gillespie, B.W., Kerr, P.G., Bommer, J. *et al.*, "Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)", *Am J Kidney Dis*, 2008, 52 (3): 519-530.
  19. Villegas, R.X., Ruíz, E.H. y Bárcenas, P.E., "Tecnologías de enmascaramiento del sabor amargo de los alimentos" *Temas Selectos de Ingeniería de Alimentos*, 2010, 4 (1): 27-33.
  20. Schiffman, S.S., "Influence of medications on taste and smell", *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 4 (1): 84-91.
  21. Wang, T., Glendinning, J., Grushka, M. *et al.*, "Drug-induced taste disorders in clinical practice and preclinical safety evaluation", *Toxicol Sci*, 2017, 156 (2): 315-324.
  22. Doty, R.L., Shah, M. y Bromley, S.M., "Drug-induced taste disorders", *Drug Saf*, 2008, 31 (3): 199-215.
  23. Reyes, H.K., Reyes, G.U., Reyes, H.H., Guerrero, B.M., Gutiérrez, P.D., Santos, S.N. *et al.*, "Evaluación de la aceptación de azúcares y macrólidos en presentación reconstituida y en presentación líquida", *Enf Infec Microb*, 2019, 39 (2): 56-59.
  24. Chávez, B.S. y Stull, T.L., "Antibacterial agents in pediatrics", *Infect Dis Clin North Am*, 2009, 23: 865-888.
  25. Gutiérrez, O.B., Saltigeral, S.P., Reyes, B.M., Granja, B.V. y Alcalá, P.M., "Comparación del olor, cuerpo, sabor y sensación posterior a la ingesta que producen cinco ampicilinas y dos trimetropin sulfametoxazol en presentación líquida con sabor distinto", *Rev Mex Puer Ped*, 2002, 10 (55): 7-24.
  26. Lowry, J.A., Jones, B.L., Sandritter, T.L. y Kearns, G.L., "Principles of drug therapy", en Kliegman, R.M., Stanton, B.F., St. Geme, J.W. y Schor, N.F. (eds.), *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20ª ed., Filadelfia, Elsevier, 2016, cap. 60.
  27. Ryu, G.S. y Lee, Y.J., "Analysis of liquid medication dose errors made by patients and caregivers using alternative measuring devices", *J Manag Care Pharm*, 2012, 18 (6): 439-445. PMID: 22839684, [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22839684](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22839684).