Salbutamol original contra salbutamol similar en niños con crisis de asma. Estudio aleatorizado, controlado y doble ciego

Original salbutamol versus similar salbutamol in children with asthma. A randomized controlled double-blind study

Dra. María C. Molise^a, Dr. Alberto F. Maffey^b, Lic. Paula Ramos^c y Dr. Fernando Rubinstein^d

RESUMEN

Introducción. Existe evidencia clínica que sugiere que el salbutamol original sería más eficaz que el salbutamol similar para revertir los síntomas en el episodio agudo de asma.

Objetivo. Evaluar la respuesta broncodilatadora de ambas especialidades farmacéuticas de salbutamol en niños con asma y establecer, mediante el volumen espiratorio forzado, si difiere entre los grupos tratados con salbutamol original y similar.

Diseño. Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, a doble ciego.

Material y métodos. Se incluyeron 126 niños (63 varones, edad $9,18 \pm 2,83$ años), que recibieron una dosis de 20 gotas (5 mg) de salbutamol original o similar en solución para nebulizar diluida en 2 ml de solución fisiológica por única vez. Se comparó el volumen espiratorio forzado prebroncodilatador y posbroncodilatador, intragrupos e intergrupos, al inicio y a los 30 minutos. Se determinó el peso de las gotas de salbutamol por gravimetría, la concentración por cromatografía y el número de gotas por envase.

Resultados. La respuesta broncodilatadora entre el volumen espiratorio forzado prebroncodilatador y posbroncodilatador fue de 225 ml (IC 95%: 164-286) y 224 ml (IC 95%: 163-284) para salbutamol original y similar, respectivamente ($p < 0,001$). El delta de la diferencia fue de 1,3 ml (IC 95%: -86+83) ($p = 0,97$). La media, desvío estándar y porcentaje del coeficiente de variación del peso de las gotas fue de 364,75 mg ($\pm 6,01$, 1,65) y 543,88 mg ($\pm 56,09$, 10,31) ($p < 0,001$) para salbutamol original y similar, respectivamente.

Conclusión. No hubo diferencias en la respuesta broncodilatadora medida por el VEF₁ entre salbutamol original y similar.

Palabras clave: asma, betaadrenérgicos, medicamentos genéricos, función pulmonar, equivalencia terapéutica.

SUMMARY

Introduction. According to some clinical evidence original salbutamol should be more effective than a similar one in reverting acute asthma symptoms.

Objective. To assess acute pharmacodynamic responses of both drug products in children with asthma, and to establish if bronchodilator response, determined by forced expiratory volume in the first second (FEV₁), differs between groups treated with original and similar salbutamol.

Design. Prospective, randomized, controlled, double blind study.

Patients and methods. One hundred and twenty

six children (63 male, age 9.18 ± 2.83 years), were included. They received a single 20 drop (5 mg) dosis of original or similar salbutamol in inhalation solution diluted in 2 ml saline solution. Pre- and post- β_2 FEV₁ were compared intra- and inter-groups, at baseline and after 30 minutes. The weight of salbutamol drops was calculated by gravimetry, the concentration was estimated by chromatography, and number of drops was determined by container.

Results. Bronchodilator response between pre- and post- β_2 FEV₁ was 225 ml (CI 95% 164-286) and 224 ml (CI 95% 163-284) for original and similar salbutamol, respectively ($p < 0.0001$). Difference delta was 1.3 ml (CI 95% -86+83) ($p = 0.97$). Drop weight ($X \pm SD$, CV) was 364.75 mg (± 6.01 , 1.65), and 543.88 mg (± 56.09 , 10.31) ($p < 0.0007$) for original and similar salbutamol, respectively.

Conclusions. No significant difference was found between bronchodilator responses of original and similar salbutamol.

Key words: asthma, beta adrenergic, generic drugs, pulmonary function, therapeutic equivalency.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.285>

INTRODUCCIÓN

El asma, la enfermedad inflamatoria crónica más frecuente de la infancia, genera en individuos genéticamente predispuestos, obstrucción de las vías aéreas frente a estímulos físicos, infecciosos, químicos y farmacológicos.^{1,2} Es una causa importante de ausentismo escolar y restricción de la actividad física; puede afectar la calidad de vida y, en el área de Salud Pública, su tratamiento genera altos costos en el sistema sanitario.^{3,4} El Estudio Internacional del Asma y las Alergias en la Niñez (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*, ISAAC) determinó que la prevalencia de asma en la Argentina se ubicó en valores intermedios en relación con otros países, alcanzó el 16% en niños de entre los 6 y 7 años y el 11,5% entre los 13 y 14 años de edad.⁵

- Departamento de Urgencia, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez".
- Centro Respiratorio, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez".
- Servicio de Neumología, Fundación Favaloro.
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dra. María C. Molise
molise@hotmail.com

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 25-11-2011

Aceptado: 28-3-2012

Las exacerbaciones del asma son una causa frecuente de consulta en la Sala de Urgencias.⁶ Según datos de la Guardia Externa del Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", se efectuaron 9567 consultas por enfermedades respiratorias entre junio y agosto de 2010, de las cuales 1202 (12,6%) fueron por crisis de asma.

Si bien el diagnóstico de asma es clínico, las pruebas de la función pulmonar se utilizan habitualmente para confirmar el diagnóstico, controlar la evolución de la enfermedad y su respuesta al tratamiento. La espirometría es la prueba más utilizada y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) se emplea para evaluar el grado de obstrucción de la vía aérea. Un aumento >15% luego de administrar un broncodilatador es altamente sugestivo de asma.⁷

El salbutamol se considera la piedra angular para la terapéutica de rescate inicial en la crisis de asma, y es ampliamente utilizado debido a su probada eficacia y seguridad.^{8,9}

A partir de la crisis económica que afectó a la Argentina, en el año 2001, se decretó la Emergencia Sanitaria Nacional¹⁰ y se implementó la prescripción de medicamentos por nombre genérico o denominación común internacional (DCI).¹¹ En consecuencia, se ha producido un incremento de marcas comerciales de salbutamol y, en la actualidad, se comercializan en el país 25 copias de salbutamol.¹²

La hipótesis del presente trabajo surge de la observación de que el salbutamol original sería más eficaz que el salbutamol similar para revertir los síntomas en el asma aguda.¹³ La importancia de abordar este tema se basa en la necesidad de obtener evidencias clínicas y funcionales para determinar si existen diferencias en cuanto a eficacia entre ambos productos.

El objetivo del estudio es evaluar la respuesta broncodilatadora (RBD) de ambas especialidades farmacéuticas de salbutamol en niños con asma y establecer, mediante el volumen espiratorio forzado (VEF₁), si difiere entre los grupos tratados con salbutamol original y similar.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio comparativo, prospectivo, aleatorizado y a doble ciego entre marzo de 2005 y septiembre de 2008, en la Guardia Externa del Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Dicho Centro es un hospital terciario asociado a la Universidad que posee 331 camas de internación y cuya Guardia Externa atiende a 110 000 pacientes por año.

Se incluyeron niños de ambos sexos, de entre 6 y 14 años de edad, con diagnóstico de asma según normas GINA (*Global Initiative for Asthma*),¹⁴ saturación arterial de oxígeno >92% y exacerbación de la enfermedad con un valor de VEF₁ basal >50% y <80% del valor predictivo de acuerdo con las Tablas de Polgar.¹⁵ Para esa determinación se realizó una espirometría según las normas de la Sociedad Estadounidense de Tórax (*American Thoracic Society*),¹⁶ con un espirómetro Vitalograph LTD, modelo Spirotrac III (California, EE.UU.).

Se excluyeron pacientes que utilizaron β_2^- adrenérgicos de acción corta en las 4 h previas y de acción prolongada en las 12 h previas a la consulta, corticoides orales en los últimos 30 días, o que sufrían alguna otra enfermedad pulmonar crónica.

Los pacientes seleccionados fueron aleatorizados mediante una tabla de números al azar y se consignó el grupo en sobres opacos correlativos. Para mantener el doble enmascaramiento, ni los investigadores que realizaron la evaluación clínica y los estudios funcionales ni los pacientes conocían la formulación administrada por la enfermera.

El tratamiento se administró en solución para nebulizar utilizando una pipeta PARI LCD® con pieza bucal, en nebulizador de tipo jet y un flujo de oxígeno de 8 L/min. Se administró, por única vez, una dosis de 20 gotas de salbutamol que, de acuerdo con el prospecto de ambas especialidades farmacéuticas, correspondían a 5 mg del fármaco, diluido en 2 ml de solución fisiológica. Se utilizó la copia Salbutral® (Laboratorio Cassará, Buenos Aires, Argentina), aprobada por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT). La medicación del estudio fue provista por el investigador principal, adquirida con fondos propios, así como el espirómetro para realizar los estudios funcionales y las pipetas para nebulizar.

Se comparó el VEF₁ como variable primaria de eficacia, obtenidos al inicio y a los 30 minutos de administrar la nebulización.

Además, se determinó:

1. El peso en miligramos (mg) de las gotas de salbutamol original y similar, por el método de gravimetría.¹⁷ Se utilizó una balanza de precisión (Mettler, modelo H2OT, Zurich, Suiza) y se pesaron 2 veces consecutivas 10 gotas de 4 frascos de salbutamol original y similar, y se promedió el peso de las 20 gotas en cada frasco.
2. La concentración de salbutamol original y similar por cromatografía líquida de alta eficacia

(HPLC).¹⁸ Se inyectaron 3 alícuotas de 5 frascos de cada presentación con una dilución 1/1000.

3. La cantidad de gotas por frasco, que se determinó con un gotero por conteo directo en 3 frascos de salbutamol original y en 3 de similar.

Se obtuvo la aprobación del Comité de Docencia e Investigación y del Comité de Ética del Hospital. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del adulto responsable. Posteriormente se notificaron los resultados del estudio al Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT.

Análisis estadístico

Para calcular el tamaño de la muestra se efectuó una prueba piloto con 65 pacientes en 2 grupos de tratamiento a fin de establecer, en cada uno, la media de la RBD a través del delta producto de la diferencia entre el valor del VEF₁ pre-broncodilatador (pre- β_2) y posbroncodilatador (pos- β_2), y su correspondiente desvío estándar (DE). En el grupo que recibió salbutamol original, el valor fue de 317 ml (intervalo de confianza (IC del 95% 214-421) y, en el grupo salbutamol similar, 258 ml (IC 95% 165-352). La prueba de Student para datos pareados mostró una diferencia estadísticamente significativa para cada fármaco ($p < 0,001$). Luego se determinó el delta de la RBD entre ambos grupos mediante la prueba de Student para muestras independientes, que fue de 59 ml (IC 95% 20-84), $p = 0,41$.

Considerando clínicamente relevante una diferencia en el VEF₁ de 100 ml entre ambas especialidades farmacéuticas, un DE de 20 ml, un nivel de significación estadística de 0,05 y un poder del 90%, se determinó un tamaño de la muestra de 62 pacientes en cada grupo, que recibieron salbutamol original o similar.

En la población del estudio, se consignaron las características: edad, sexo, rinitis alérgica, dermatitis atópica y tratamiento con corticoides inhalatorios mediante la prueba de Student o de ji al cuadrado, según correspondiera.

Se comparó el VEF₁ de igual forma que en el estudio piloto. Para el análisis estadístico del peso, la concentración y la cantidad de gotas de cada frasco, se compararon las medias, el DE y el coeficiente de variación en porcentaje ($CV\% = DE / Media \times 100$), de salbutamol original y similar, con la prueba de Student.

Los datos se procesaron con el programa Software Stata 8.0.

RESULTADOS

De un total de 5477 consultas por crisis de asma en pacientes menores de 18 años, la población elegible fue de 180 pacientes. Se eliminaron 54 por presentar un estudio funcional fuera del intervalo establecido (35 con un VEF₁ > 80 L/seg, 15 con un VEF₁ < 50 L/seg) y 4 por una técnica inadecuada en el estudio funcional. Cumplieron criterios de inclusión 126, con 63 pacientes por grupo.

En la *Tabla 1*, se detallan las características demográficas y clínicas de la población estudiada; no hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

En relación con la variable primaria de eficacia, la respuesta broncodilatadora entre el VEF₁ pre- β_2 y pos- β_2 fue de 225 ml (IC95%: 164-286) y 224 ml (IC95%: 163-284) para ambas comparaciones ($p < 0,001$) (*Tabla 2*). Luego se determinó el delta de la RBD entre ambos grupos, que fue de 1,3 ml (IC 95% -86 + 83) $p = 0,97$. Tras cumplir el tratamiento habitual para la crisis de asma, todos los pacientes se recuperaron clínicamente y ninguno requirió internación.

El peso de las gotas fue de ($X \pm DE$) $364,75 \pm 6,01$ mg, y de $543,88 \pm 56,09$ mg, para el salbutamol original y similar, respectivamente ($p < 0,001$). El CV% de las medias de peso de las gotas fue mayor en el grupo salbutamol similar (10,31%) que en el salbutamol original (1,65%). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la concentración ni en los CV% entre las dos especialidades farmacéuticas.

TABLA 1. Características demográficas y clínicas de la población

Variable	Salbutamol original (n= 63)	Salbutamol similar (n= 63)	P
Sexo (M/F)	29/34	34/29	0,37
Media de la edad, en años*	9,08 ($\pm 2,7$)	9,28 ($\pm 2,9$)	0,67
Rinitis alérgica	8/63	9/63	0,07
Eczema atópico	2/63	3/63	0,2
Profilaxis con corticoides inhalatorios	11/63	10/63	0,2

* Valores expresados en $X \pm DE$. X: media. DE: desviación estándar.

La cantidad de gotas por frasco fue de ($X \pm DE$) $465,33 \pm 8,32$ y de $330 \pm 61,79$ para el salbutamol original y similar, respectivamente ($p = 0,02$) (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Un problema que se presenta al momento de prescribir un medicamento como parte de una estrategia de costo-eficacia, es la sustitución de fármacos originales por fármacos similares. Para ello se debe disponer de la evidencia científica que permita determinar a través de estudios de bioequivalencia que el principio activo similar tiene el mismo desempeño farmacocinético que el original.¹⁹

Se denomina salbutamol original al principio activo con el que se ha realizado una investigación y un desarrollo completos, y que ha aportado datos propios de seguridad y eficacia terapéutica. El laboratorio productor (GlaxoSmithKline S.A., Buenos Aires, Argentina) es propietario de los derechos del medicamento, que se comercializa bajo un nombre de marca registrado (Ventolin®). A su vez, se denomina salbutamol similar o copia a la especialidad ofrecida en el mercado después del medicamento original, que contiene el mismo principio activo, pero sin la licencia de aquel. Cumple los mismos criterios de calidad que el medicamento original y basa sus datos de seguridad y eficacia en la documentación publi-

cada sobre dicho principio activo, pero no posee investigación ni desarrollo propios.

En la Argentina, sobre la base de la clasificación de Riesgo Sanitario adoptada por la ANMAT, el salbutamol está incluido en el grupo de fármacos con Riesgo Sanitario Bajo, es decir que las nuevas marcas ofrecidas al mercado no requieren estudios de bioequivalencia.²⁰ Por este motivo, se han propuesto los estudios clínicos aleatorizados y controlados para determinar la equivalencia terapéutica a través de la respuesta farmacodinámica aguda. La RBD obtenida mediante estudios de la función pulmonar se ha utilizado con este propósito.²¹⁻²³

En el presente estudio, se observó una RBD significativa en los dos grupos, comparando el VEF_1 pos- β_2 con respecto al pre- β_2 ; no obstante, no se hallaron diferencias significativas en la magnitud de la RBD entre ambos grupos.

Se han publicado pocos trabajos que comparen la eficacia del salbutamol original y similar en el asma agudo.^{13,23} Astudillo y cols.,²⁴ llevaron a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego para comparar la eficacia y la seguridad del salbutamol original y un salbutamol genérico en aerosol, en niños con obstrucción bronquial aguda, y concluyeron que el salbutamol genérico utilizado no presentó diferencias, en cuanto a seguridad y eficacia, con respecto al salbutamol original. Sin embargo, a diferencia de nuestro trabajo, se incluyeron niños

TABLA 2. Respuesta broncodilatadora del salbutamol original y similar intragrupos e intergrupos

	VEF_1 pre- β_2 L/seg (IC 95%)	VEF_1 pos- β_2 L/seg (IC 95%)	Respuesta broncodilatadora ml/seg (IC 95%)	Pre-pos- β_2 intragrupos*	Pre-pos- β_2 intergrupos**
Salbutamol original (n= 63)	1,37 (1,24-1,50)	1,60 (1,44-1,76)	225 (164-286)	p <0,001	p 0,97
Salbutamol similar (n= 63)	1,36 (1,22-1,50)	1,58 (1,41-1,75)	224 (163-284)	p <0,001	

* Prueba de Student para datos pareados.

** Prueba de Student para muestras independientes.

TABLA 3. Número de gotas por frasco de salbutamol original y salbutamol similar

	Salbutamol original Número de gotas	Salbutamol similar Número de gotas	p
Media	465	330	0,02
DE	8,32	61,79	
CV%	1,78	18,72	
Número de dosis por frasco*	23,25	16,5	0,02

DE: desviación estándar; CV%: coeficiente de variación.

* Una dosis equivale a 20 gotas de salbutamol.

menores de 2 años con síndrome bronquial obstructivo agudo y se utilizaron parámetros clínicos en lugar de pruebas de la función pulmonar.

Dado que los resultados de nuestro trabajo se contraponen con la observación clínica que dio origen a la hipótesis, se trató de identificar los posibles factores que pudieran explicar los resultados obtenidos.

En primer lugar, una posibilidad por considerar sería la falta de poder del estudio debido a una muestra pequeña. En el estudio piloto, el tamaño de la muestra determinado por el cálculo estadístico fue de 62 pacientes por grupo y, por este motivo, consideramos que el poder de la muestra era suficiente.

En segundo lugar, la RBD del salbutamol puede variar por diversos factores.^{25,26} El diseño aleatorizado permitió homogeneizar las poblaciones y minimizar factores de confusión que pudieran modificar la respuesta al salbutamol.

En tercer lugar, debe considerarse la posibilidad de que la dosis administrada de ambas especialidades farmacéuticas fuera mayor que la necesaria para obtener la máxima RBD.²⁷ En el salbutamol similar, la posología está indicada en gotas según edad y peso, y en el salbutamol original, en mg/kg de peso. En nuestro estudio, se empleó una dosis única de salbutamol original y similar y, por lo tanto, no pudo establecerse en qué parte de la curva dosis-respuesta se encuentra la RBD obtenida. Si bien es posible que la dosis indicada fuera mayor que la necesaria para alcanzar la RBD máxima, la cantidad de gotas administrada refleja la dosis que se utiliza habitualmente en la Sala de Emergencias para el tratamiento de la crisis asmática.

Finalmente, se decidió realizar el análisis farmacológico para comparar el peso, la concentración y el número de gotas por frasco. Si bien la concentración de salbutamol fue igual en ambas formulaciones, se hallaron diferencias significativas en el peso y el número de gotas por frasco. El peso de las gotas fue un 33% superior en el salbutamol similar utilizado con respecto al medicamento original. Merece destacarse además que el salbutamol original posee un gotero dosificador que permite cuantificar con exactitud el número de gotas, mientras que el salbutamol similar utilizado en este estudio carece de gotero y la caída de las gotas está determinada por acción de la gravedad y por el grado de inclinación del frasco, lo que dificulta más administrar la dosis indicada.

Si bien en la práctica cotidiana el cálculo de la dosis de salbutamol se realiza por número de go-

tas y no por mg/kg de peso, si se consideran las diferentes cantidades en miligramos de salbutamol presentes en las gotas del principio original y similar, y las diferencias en el gotero dosificador, la práctica mencionada implica el riesgo de administrar dosis diferentes de salbutamol.

CONCLUSIÓN

En la presente investigación, no se ha podido demostrar una diferencia significativa en la RBD a través de la determinación del VEF₁ entre el salbutamol original y el similar.

Considerando la diferencia hallada en el peso de las gotas, nuevas investigaciones que comparen miligramos de salbutamol en lugar de número de gotas permitirán establecer si existen diferencias en la RBD entre el salbutamol original y el similar.

Agradecimientos

A los Dres. Ariel Berlinski, Juan J. Heinrich y Alejandro M. Teper por la revisión del manuscrito. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Busse WW, Lemanske RF, Jr. Asthma. *N Engl J Med* 2001;344(5):350-2.
2. Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, Hall IP. Asthma. *Lancet* 2002;360(9342):1313-22.
3. Accordini S, Bugiani M, Arossa W, Gerzeli S, et al. Poor control increases the economic cost of asthma. A multicentre population-based study. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;141(2):189-98.
4. Ferraris F, Beratarrechea A, Llera J, Marchetti M, Perman G. Utilización de recursos y costos médicos directos de las enfermedades crónicas en una población pediátrica argentina. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(3):213-8.
5. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998;12:315-35.
6. Camberos M, Mariano M, Stach P, Momesso T. Impacto estacional en la patología de guardia. *Rev Hosp Niños (B Aires)* 2004;46(208):187-90.
7. Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Alergia, Comité Nacional de Alergia y Salud Mental y Comité Nacional de Medicina Interna. Consenso de Asma Bronquial 2007. 1ra parte. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(1):61-8.
8. Reissner C, Kotch A, Dworkin G. Continuous versus frequent intermittent nebulization of albuterol in acute asthma: a randomized, prospective study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75(1):41-7.
9. Monroe K, Nichols M, King W, Tucker K, Tomlinson R. Comparison of two forms of albuterol for treatment of acute bronchospasm in pediatric patients. *South Med J* 2003;96(5):440-4.
10. Emergencia Sanitaria Nacional. Decreto 486/02. [Acceso: 18 de agosto de 2011] Disponible en: http://www.msal.gov.ar/htm/site/legislacion_emerg.asp.

11. Leyes de prescripción por nombre genérico. [Acceso: 13 de diciembre de 2010]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/hm/Site/enfr/resultados_completos.asp. www.danielmaceira.com.ar/material/medicamentos/maceira.pdf
12. Manual Farmacéutico. [Acceso: 13 de diciembre de 2010]. Disponible en: <http://www.alfabeta.net/mf.xtp>
13. Williamson IJ, Reid A, Monie RD, Fernerty AG, Rimmer EM. Generic inhaled salbutamol versus branded salbutamol. A randomized double-blind study. *Postgrad Med J* 1997;73(857):156-8.
14. Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), 2007. [Acceso: 9 de febrero de 2009]. Disponible en: <http://www.ginasthma.org>.
15. Polgar G, Promadhat V. Pulmonary function testing in children. Filadelfia: WB Saunders Company; 1971.
16. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
17. Suárez Pérez Y, Almirall Díaz I, González San Miguel H. Metodología para estudios de estabilidad química en formulaciones de quitina. *Rev Cuba Farm* 2000;34(1):12-8.
18. Suturiya VB, Mashru RC, Sankalia MG, Sankalia JM, et al. Determinación por cromatografía de líquidos y estudio farmacocinético del sulfato de salbutamol en el plasma de conejo. *Ars Pharm* 2006;47(2):185-97.
19. Estévez Carrizo FE. Estudios de bioequivalencia: enfoque metodológico y aplicaciones prácticas en la evaluación de medicamentos genéricos. *Rev Med Urug* 2000;16(2):133-43.
20. La ANMAT y la Bioequivalencia. 1^{ra} parte. Consultor de Salud Nro. 375:4. Disposición Nro. 2814/02 art. 1, inc. g.
21. Henderson JD, Esham R. Generic substitution: issues for problematic drugs. *South Med J* 2001;94(1):16-21.
22. Spino M. Bioequivalence of generic bronchodilators: what are the issues? *CMAJ* 1989;141(9):883-7.
23. Chang C, Cooray M, Mills G, Hancox RJ. Is Salamol less effective than Ventolin? A randomized, blinded, crossover study in New Zealand. *N Z Med J* 2007;120(1267):1-7.
24. Astudillo PO, Mercado RL, Vidal RC, Vázquez G, Mancilla P. Efectividad y seguridad de salbutamol genérico respecto de salbutamol original en inhalador presurizado de dosis medida, en el tratamiento de la obstrucción bronquial aguda del lactante. Estudio doble ciego. *Rev Chil Pediatr* 2004;75(Supl.):S32-6.
25. Corvol H, Burchard E. Pharmacogenetic response to albuterol among asthmatics. *Pharmacogenomics* 2008;9(5):505-10.
26. Maffey AF, Barrero PR, Venialgo C, Fernández F, et al. Viruses and atypical bacteria associated with asthma exacerbations in hospitalized children. *Pediatr Pulmonol* 2010;45(6):619-25.
27. Gumbhir-Shah K, Kellerman DJ, DeGraw S, Koch P, Jusko WJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cumulative single doses of inhaled salbutamol enantiomers in asthmatic subjects. *Pulm Pharmacol Ther* 1999;12(6):353-62.

*En todas las actividades es saludable, de vez en cuando,
poner un signo de interrogación
sobre aquellas cosas que por mucho tiempo se han dado como seguras.*

BERTRAND RUSSELL