

## ARTÍCULOS ORIGINALES

**Comparación de la aceptabilidad de dos propelentes del salbutamol spray. Ciudad de La Habana, enero-marzo, 2009****Comparison of the acceptability of two propellants from Salbutamol spray: Ciudad de La Habana during January-March, 2009**

**Liuba Alonso Carbonell<sup>I</sup>; Ana Julia García Milian<sup>II</sup>; Pedro López Puig<sup>III</sup>; Isis Yera Alos<sup>IV</sup>**

<sup>I</sup>Especialista de II Grado en Farmacología. Máster en Promoción de Salud. Asistente. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF). La Habana, Cuba.

<sup>II</sup>Especialista de II Grado en Farmacología. Máster en Economía de la Salud. Investigadora y Profesora Auxiliar. CDF. La Habana, Cuba.

<sup>III</sup>Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Máster en Atención Primaria de Salud. Asistente. Escuela Nacional de Salud Pública (ENSAP). La Habana, Cuba.

<sup>IV</sup>Especialista de II Grado en Bioestadísticas. Máster en Economía de la Salud. Profesor Auxiliar. CDF. La Habana, Cuba.

---

**RESUMEN**

El cambio de propelente en la formulación del salbutamol spray por uno protector de la capa de ozono requiere de evidencias que justifiquen su aceptabilidad en la población expuesta a este. En tal sentido se realizó un estudio en Ciudad de La Habana con el propósito de evaluar y comparar la aceptabilidad del producto ventolin con propelente ecológico y el salbutamol spray de producción nacional, posterior a una intervención educativa. Los 841 pacientes incluidos fueron distribuidos entre los municipios de forma proporcional al número de inscriptos para salbutamol spray en cada uno (ponderación municipal de acuerdo con el número de inscriptos). La selección de los pacientes se realizó por conveniencia del total de inscriptos en cada farmacia principal municipal. La mayor parte de los encuestados coincide en que el tamaño, la forma del envase y la boquilla son adecuados. El sabor del producto fue considerado agradable discretamente superior en los que emplearon el salbutamol, mientras que la presentación en general fue más aceptada en el caso del ventolin. El control de los síntomas fue similar para ambos grupos. No existieron diferencias marcadas en la aceptabilidad de ambos productos farmacéuticos, a pesar de esto se encontró una aceptabilidad discretamente superior en el caso del ventolin. Estos resultados respaldan la introducción del propelente tetrafluoretano, específicamente el HFC 134, en la fabricación del

salbutamol spray dado que el nivel de aceptabilidad del producto ventolin con este propelente ecológico es similar al encontrado para el salbutamol spray producido y comercializado actualmente en Cuba.

**Palabras clave:** Asma, salbutamol, aceptabilidad.

---

## ABSTRACT

The change of propellant in spray Salbutamol formula by other of the ozone layer requires of evidences justifying its acceptability in population exposed to it. The aim of present study in Ciudad de La Habana was to assess and to compare the acceptability of Ventolin as an ecological propellant and the Cuban spray Salbutamol, after an educational intervention. The 841 patients included were distributed proportionally to inscribed figure for spray Salbutamol in each (municipal weighting according to above figure). Patient's selection was made by thing fit for total of inscribed in each municipal drugstore. Most of person polled is satisfied with the size, the packing shape and the mouthpiece. The Ventolin's flavor and presentation were considered as pleasant but not much that of Salbutamol. The symptoms control was similar for both groups of patients. There were not significant differences in acceptability of both pharmaceutical products despite it Ventolin was slightly favored. These results support the introduction of Tetrafluoretane specifically the HCF 134 in the manufacture of spray Salbutamol since the acceptability level of Ventolin with this propellant is similar to that found for spray Salbutamol produced and marketed nowadays in Cuba.

**Key words:** Asthma, Salbutamol, acceptability.

---

## INTRODUCCIÓN

El asma bronquial es un padecimiento crónico no transmisible que se presenta, tanto en los niños como en los adultos con plena capacidad educacional y laboral, la cual puede comprometer la vida del paciente si no se previene y atiende debidamente, razón, por demás suficiente, para que Cuba le conceda una gran importancia.<sup>1</sup>

Se define como una enfermedad crónica, inflamatoria de origen multifactorial, que se caracteriza por la hiperreactividad bronquial. Dicha inflamación causa episodios recurrentes de sibilancia, disnea, opresión torácica y tos, especialmente durante la noche. Estos síntomas se asocian habitualmente a un grado variable de obstrucción de las vías aéreas, que con frecuencia es reversible, bien sea de forma espontánea o mediante tratamiento.

El asma bronquial es la más común de las afecciones crónicas entre adultos y niños en el mundo desarrollado. La padecen más del 5 % de sus poblaciones. En el mundo, existen más de 200 millones de casos, se producen entre 50 000 y 100 000 muertes por año y se gastan entre 20 y 30 billones de USD en los servicios de salud para esta enfermedad.

---

En Cuba, el asma bronquial es considerada un problema de salud en el que influyen decisivamente las condiciones climáticas. Los factores que influyen en la severidad de las crisis son: alérgenos inhalados, infecciones respiratorias virales, e irritantes primarios e inespecíficos.

Entre las enfermedades no transmisibles es la principal causa de ingresos hospitalarios en el país. El costo económico y social que genera este padecimiento es considerable debido a la carga discapacitante asociada a los frecuentes episodios de descompensación.

Estudios realizados por los doctores *Rodríguez de la Vega, Rodríguez Gavaldá* y otros, han calculado una prevalencia del asma bronquial en la población cubana de 8,2-8,5 % en área urbana y 7,5 % en área rural, aunque se observan valores superiores a la media nacional en zonas marítimas, e inferiores en zonas montañosas.<sup>2</sup>

Para el control y la prevención del asma bronquial en Cuba, se dispone de un sistema de atención primaria, con un 100 % de cobertura nacional, tanto en zonas rurales como urbanas, y uno de atención secundaria, con servicios especializados de Alergia, Neumología, Pediatría y Medicina Interna. Además contamos con un Programa Nacional de Atención al Paciente Asmático. Y una sección de Estudios Ambientales del Paciente Asmático del Instituto de Higiene, Epidemiología y Microbiología.<sup>3,4</sup>

Dentro de los objetivos del tratamiento de esta enfermedad están el prevenir los síntomas, las exacerbaciones y minimizar el número de veces de asistencia al cuerpo de guardia, así como la frecuencia de los ingresos, mantener la función respiratoria lo más cercana posible a los niveles normales, una actividad normal, un uso óptimo de los fármacos con un mínimo de efectos indeseables.<sup>5</sup>

Para su implementación se dispone de un tratamiento no farmacológico (preventivo) destinado a la educación a pacientes, familiares y maestros en relación con esta enfermedad y su control, el entrenamiento físico, manejo de los aspectos psicosociales y el control ambiental.

El tratamiento farmacológico se aplica de forma escalonada de acuerdo con el grado de severidad de la enfermedad. Se basa en combinar el uso de fármacos para prevenir las exacerbaciones (antiinflamatorios) y para aliviar los síntomas (broncodilatadores).<sup>6</sup>

En el primer grupo se encuentran los corticoides inhalados como la beclometasona, budesonida, la fluticasona y la triamcinolona; los orales y parenterales, como la prednisona y la hidrocortisona. Dentro de los antiinflamatorios no corticoides inhalados están las cromonas (el cromoglicato disódico y el nedocromil) y dentro de los orales los antagonistas de los leucotrienos (Montelukast, Zafirlukast, Zileutón).

En el grupo de fármacos broncodilatadores empleados para aliviar los síntomas se pueden citar a las metilxantinas (teofilina), anticolinérgicos (bromuro de ipratropio) y agonistas de la actividad simpática no selectivo (epinefrina) y selectivo (salmeterol y salbutamol). Al igual que los fármacos antiinflamatorios pueden ser utilizados por la vía oral, intramuscular e inhalada.

Tal es el caso del salbutamol, agonista selectivo de los receptores B<sub>2</sub> adrenérgicos localizados en el aparato bronquial y de probada eficacia para el control de los síntomas. Este se presenta en aerosol para el uso tópico por la vía inhalada, y usa como propelente freón 11 y freón 12, ambos del tipo de los clorofluorocarbonado.<sup>7</sup>

El convencimiento de que era necesario proteger la capa de ozono motivó que, por primera vez en la historia, todas las naciones del planeta se pusieran de acuerdo para enfrentar globalmente este problema. Para ello 172 países ratificaron el Protocolo de Montreal que se redactó en 1987, impulsados al comprobar que la llamada hipótesis de Rowland y Molina no era una hipótesis sino una amarga realidad.<sup>8</sup>

Lamentablemente, no todas las naciones signatarias del Protocolo de Montreal han suscrito estas enmiendas, por lo que los objetivos propuestos no han sido alcanzados totalmente.<sup>9</sup> Cuba particularmente, se suscribió a este proyecto y en tal sentido se propone realizar un cambio en la tecnología de fabricación del salbutamol spray para utilizar en su formulación un propelente que no dañe la capa de ozono del tipo tetrafluoretano, específicamente el HFC 134. Los costos de este cambio de tecnología corren por cuenta de dicho protocolo.

Se estima que dada la necesidad de estudios de toxicidad, estabilidad de la formulación y de ensayos clínicos, el desarrollo de una nueva formulación de principio activo para inhalación que contenga HFA, no demora menos de 10 años.<sup>10</sup> Finalmente, se debe destacar que los HFA son considerados "gases invernaderos", aspecto que podría restringir su uso en el futuro,<sup>11</sup> aunque también se reconoce que su aporte al calentamiento global del planeta es muy pequeño.<sup>12</sup>

Dado los elevados costos que implicaría la realización de estos tipos de investigaciones, se decide previo a la introducción en el mercado nacional de este producto hacer un estudio con el propósito de evaluar y comparar la aceptabilidad del producto ventolin producido por la Empresa Farmacéutica Glaxo Smith Kline y el salbutamol spray de producción nacional por la población de Ciudad de La Habana posterior a una intervención educativa.

## MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo de corte transversal, realizado en Ciudad de La Habana en el primer trimestre de 2009.

El universo lo constituyó la población entre 15-60 años inscrita para salbutamol en las farmacias principales municipales de la capital, quedando la muestra conformada por 841 pacientes que fueron distribuidos entre los municipios de forma proporcional al número de inscriptos para salbutamol spray en cada uno (ponderación municipal de acuerdo con el número de inscriptos).

Se consideró como criterios de inclusión los pacientes asmáticos con edades comprendidas entre 15-60 años, sin incapacidad física o mental que interfiera en el proceso de aplicación del producto y dispuestos a participar en la investigación. Fueron excluidos aquellos pacientes que tenían previstos salir de la provincia o el país en los 6 meses posteriores al inicio de la investigación y los que tuvieran como diagnóstico un asma persistente severa, resistente a tratamiento o asma esteroidea dependiente.

La selección de los pacientes se realizó por conveniencia del total de inscritos en cada farmacia principal municipal, previa identificación de los mismos y determinación que cumplen con los criterios de inclusión. A los pacientes seleccionados se les explicaron los motivos de la investigación, y se les pidió firmaran el consentimiento informado. En esta visita se advirtió al paciente que si deseaba salir del estudio debía informarlo al grupo de investigación.

Los pacientes incluidos fueron listados y aleatorizados por el programa estadístico Epidat 3.0 para dividirlos en 2 grupos los que seguirán siendo tratados con salbutamol spray y a los que se les sustituirá este producto por el "ventolin", medicamento que contiene el nuevo propelente a usar. A los pacientes que resultaron incluidos en el segundo grupo (ventolin) se les entregó 3 frascos del producto (que deben durar 3 meses).

Una vez incluido se les adiestró en el uso correcto de ambos productos según lo recomendado por el productor. Tres meses después ambos grupos fueron encuestados.

El instrumento aplicado fue validado por expertos y en un pilotaje, el cual incluyó variables relacionadas con estructura (tamaño y forma del frasco, forma de la boquilla, sabor del producto y presentación), proceso (presión a ejercer, volumen de eyección en cada puff y presión de salida) y resultados (dosis, intervalo de uso, control de los síntomas y reacciones adversas).

La información obtenida se vació en una base de datos elaborada al efecto y se presentaron una vez procesados en cuadros y gráficos para su mejor comprensión y análisis.

Desde el punto de vista ético la investigación cumplió con los postulados de la declaración de Helsinki<sup>13</sup> para el trabajo con humanos e incluyó la firma del consentimiento informado de los pacientes incluidos.

## **RESULTADOS**

En lo referente a la presentación de los productos los resultados encontrados son muy similares para ambos, la mayor parte de los encuestados coincide en que el tamaño y la forma del envase son adecuadas, al igual que la boquilla.

Según lo referido por la población, el sabor del producto es considerado agradable por un porcentaje muy discretamente superior de pacientes dentro de los que emplearon el salbutamol, mientras que la presentación del producto en general es más aceptada en el caso del ventolin (tabla 1).

**Tabla 1.** Distribución de pacientes según presentación del medicamento.  
Ciudad de La Habana. Enero-marzo, 2009

Presentación del medicamento	Completamente de acuerdo		Parcialmente de acuerdo		Completamente en desacuerdo		Total	
	S (n=448)	V (n=393)	S (n=448)	V (n=393)	S (n=448)	V (n=393)	S (n=448)	V (n=393)
Tamaño del envase	84,0	84,3	11,9	15,4	4,1	0,3	100	100
Forma del envase	82,8	84,9	16,0	14,2	1,2	0,8	100	100
Forma boquilla	82,8	86,9	16,0	12,0	1,2	1,1	100	100
Sabor del producto	82,8	82,4	17,2	15,3	0,0	2,3	100	100
Presentación del producto	74,0	81,1	24,3	17,6	1,8	1,3	100	100
Prospecto	88,7	92,7	11,3	5,5	0,0	1,9	100	100

S: grupo salbutamol; V: grupo ventolín.

Otra de las dimensiones que se crearon para evaluar la aceptabilidad de estos productos fue la relacionada con la aplicación del medicamento. Dentro de ella se incluyeron elementos como la presión a ejercer, el volumen de eyección en cada puff y la presión de salida. En este aspecto se puede apreciar que el ventolin tiene una mayor aceptabilidad pues un porcentaje mayor de pacientes refieren estar de acuerdo con que son adecuados (tabla 2).

**Tabla 2.** Distribución de pacientes según aplicación del medicamento.  
Ciudad de La Habana. Enero-marzo, 2009

Aplicación del medicamento	Completamente de acuerdo		Parcialmente de acuerdo		Completamente en desacuerdo		Total	
	S (n=448)	V (n=393)	S (n=448)	V (n=393)	S (n=448)	V (n=393)	S (n=448)	V (n=393)
Presión a ejercer	69,8	79,3	28,4	19,4	1,8	1,3	100	100
Volumen de eyección en cada puff	63,7	76,2	35,1	23,4	1,2	0,5	100	100
Presión de salida	69,8	81,9	29,0	17,1	1,2	1,1	100	100

S: grupo salbutamol; V: grupo ventolín.

Al indagar sobre la dosis y el intervalo necesario para el control de los síntomas de la enfermedad, se encontró que alrededor de la mitad de los encuestados refiere que siempre controla su crisis con 1 o 2 inhalaciones en ambos grupos.

El intervalo interdosis fue otro de los aspectos evaluados, en relación con él se observó que menos de la mitad de los encuestados refirió que siempre lograba el efecto con un máximo de 4 dosis al día en ambos grupos; sin embargo, cabe resaltar que este porcentaje fue mayor en el caso de los pacientes que usaron ventolin, lo que pudiera sugerir una mayor respuesta terapéutica a este.

En cuanto al esquema terapéutico solo menos del 15 % de los casos incluidos en ambos grupos nunca resuelve con la dosis recomendada por la literatura y con el intervalo previsto por el productor (tabla 3).

**Tabla 3.** Distribución de pacientes según esquema terapéutico.  
Ciudad de La Habana. Enero-marzo, 2009.

Esquema terapéutico	Siempre		Casi siempre		A veces		Casi nunca		Nunca	
	S (n=448)	V (n=393)								
Dosis	58,3	49,4	28,0	34,3	10,1	13,8	0,6	1,6	3,0	1,1
Intervalo	34,5	32,9	26,2	30,6	32,1	18,9	4,8	5,4	2,4	12,2

S: grupo salbutamol; V: grupo ventolín.

La frecuencia de aparición de efectos indeseables es similar para ambos productos, sin embargo, un porcentaje superior dentro del grupo salbutamol refiere que nunca el empleo del medicamento le induce la aparición de reacciones adversas (tabla 4).

**Tabla 4.** Distribución de pacientes según respuesta terapéutica.  
Ciudad de La Habana. Enero-marzo, 2009.

Respuesta terapéutica	Siempre		Casi siempre		A veces		Casi nunca		Nunca	
	S n=448	V n=393	S n=448	V n=393	S n=448	V n=393	S n=448	V n=393	S n=448	V n=393
Control sintomático	60,7	56,2	32,7	30,8	4,8	9,1	1,2	1,8	0,6	2,1
Reacciones adversas	1,2	0,8	0,0	1,3	3,0	4,4	11,3	13,2	84,5	80,3

S: grupo salbutamol; V: grupo ventolín

En función de cada uno de esos aspectos se le asignó a cada caso una calificación final que permitió clasificar de baja, media y alta la aceptabilidad de ambos productos a comparar (tabla 5). Los resultados reflejan que no existen diferencias marcadas en la aceptabilidad de ambos productos farmacéuticos, a pesar de esto se encuentra una aceptabilidad discretamente superior en el caso del ventolin.

**Tabla 5.** Distribución de pacientes según la aceptabilidad general de los productos. Ciudad de La Habana. Enero-marzo, 2009.

Nivel de aceptabilidad	Salbutamol		Ventolin	
	No.	%	No.	%
Alto	419	93,5	371	94,5
Medio	24	5,3	18	4,7
Bajo	5	1,2	4	0,8
Total	448	100	393	100

## DISCUSIÓN

El tratamiento de las enfermedades respiratorias mediante principios activos contenidos en aerosoles, presenta varias ventajas sobre la terapia sistémica. Entre ellas se destaca la respuesta más rápida y la disminución de los efectos adversos.<sup>14,15</sup> La efectividad del principio activo inhalado depende no solo de la formulación, sino también, del dispositivo dispensador y de la habilidad del paciente para usarlo correctamente. Este último aspecto, constituye la mayor limitante para el uso de esta vía de administración.<sup>16</sup> Este sesgo se intentó minimizar, en este estudio a través del entrenamiento de que fueron objetos los pacientes incluidos previo la recogida de la información.

El primer prototipo de inhaladores presurizados se formuló en una botella de 10 mL de capacidad, luego se utilizó acero inoxidable y en la actualidad se prefiere el uso de aluminio por ser más liviano, más compacto, menos frágil y proteger al principio activo de la luz. Debe ser fabricado con materiales inertes, capaz de soportar la alta presión generada por el propelente y evitar su fuga. La cobertura interior de él puede ser útil para prevenir la adhesión de partículas de la droga y evitar su degradación química.<sup>17</sup> Estos requerimientos se cumplen en la fabricación de ambos productos, lo que sustenta que la aceptabilidad de estos en referencia a las variables de estructura sea alta.

Los clorofluorocarbonos (CFCs) se usan como propelentes (aerosol) para extraer el medicamento del inhalador y así los pacientes pueden aspirarlo para que les llegue a los pulmones. Los hidrofluoroalcanos (HFA) son un tipo distinto de propelente (aerosol) y pueden tener un sabor y olor diferentes.<sup>18</sup> Sin embargo, a pesar de estas evidencias, en nuestro estudio las diferencias encontradas en referencia al sabor del producto son mínimas.

En cuanto a la aplicación del medicamento, la literatura recoge que es posible que la fuerza del aerosol se puede sentir más suave en el inhalador con HFA que en el inhalador con CFC.<sup>19</sup> En este estudio, particularmente, se constataron diferencias en cuanto a la presión de salida del producto eyectado en el momento del puff. Estas discrepancias fueron a favor del producto ventolin el cual fue considerado por un mayor porcentaje como adecuado.

El hecho que el aerosol del inhalador con HFA puede sentirse más suave que el que contiene CFC, no afecta la cantidad de medicamento que se inhala. El aerosol del inhalador con CFC como el caso del salbutamol spray distribuido actualmente en nuestro país, a menudo golpea la parte de atrás de la boca lo que puede resultar

desagradable para el paciente y justifica que una mayor proporción lo haya considerado no adecuado.<sup>13</sup>

Una ventaja del aerosol del inhalador con HFA (ventolin), es que puede facilitar la inhalación a los pulmones comparada con el inhalador con CFC,<sup>20</sup> esto justifica el porque entre el 60-70 % de los pacientes controlan su enfermedad con el uso de estos productos, siendo mayor el porcentaje referido por el grupo ventolin.

Los inhaladores presurizados son una de las herramientas terapéuticas de elección en el tratamiento del asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Estos constituyen un producto farmacéutico complejo ya que la calidad del principio activo, su formulación, los propelentes, la válvula dispensadora y el envase, entre otros, son factores determinantes de su eficacia y seguridad.<sup>21,22</sup> Este resultado coincide con lo esperado ya que el principio activo para ambos productos es el mismo a igual que las concentraciones.<sup>23</sup>

Esta investigación respalda la introducción del propelente tetrafluoretano, específicamente el HFC 134, en la fabricación del salbutamol spray dado que el nivel de aceptabilidad del producto ventolin con este propelente ecológico es similar al encontrado para el salbutamol spray producido y comercializado actualmente en nuestro país.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Public Health Service National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication. No. 97-4051. July 1997.
2. Rodríguez de la Vega. Investigación sobre prevalencia y herencia del asma bronquial en San Antonio de los Baños. Rev Cubana Med. 1975;14:3-13.
3. Díaz Vázquez CA. Historia natural del asma. [consultado: 10 de abril de 2009]. Disponible en: <http://www.respirar.org/epidemia/historianatural.htm>
4. Abdo Rodríguez A, Cué Brugueras M. Situación actual y futuro del asma bronquial en Cuba. [consultado: 10 de abril de 2009]. Disponible en: <http://www.sld.cu/aldia/indice.html>
5. Colectivo de autores. Programa Nacional de Asma Bronquial. La Habana: MINSAP: 2000.
6. GINA. El asma, la epidemia del siglo 21. [consultado: 10 de abril de 2009]. Disponible en: <http://members.es.tripod.de/asma/epidemia.htm>
7. Propelente. [consultado: 15 de abril de 2009]. Disponible en: <http://es.wikipedia.org/wiki/Propelente>
8. Molina MJ, Rowlands FS. Stratospheric sink for chloro fluoromethanes: chlorine atomcatalysed destruction of ozone. Nature. 1974;249:1810-12.
9. Pons JI. La Cámara Venezolana del Aerosol (CAVEA) y la capa de ozono. [consultado: 15 de abril de 2009]. Disponible en: <http://www.analitica.com/va/ambiente/opinion/default.asp>
10. Partridge MR, Woodcock AA. Propellants. In: Bisgaard H, O'Callaghan C, Smaldone GC, editors. Drug delivery to the lung. New York: Marcel Dekker; 2002.

p. 371-88.

11. Noakes T. Medical aerosol propellants. *J Fluorine Chem.* 2002;11:35-45.
12. McDonald KJ, Martin GP. Transition to CFC-free metered dose inhalers: into the new millenium. *Int J Pharm.* 2000;201:89-107.
13. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (Declaración de Helsinky de la Asociación Médica Mundial. [consultado: 25 de enero 2009]. Disponible en: [http://www.fisterra.com/mbe/investiga/declaracion\\_helsinki.asp](http://www.fisterra.com/mbe/investiga/declaracion_helsinki.asp)
14. Dulfano MJ, Glass P. The bronchodilator effects of terbutaline: route of administration and patterns of response. *Ann Allergy.* 1976;37:357-66.
15. Grimwood K, Johnson-Barret JJ, Taylor B. Salbutamol: tablets, inhalational powder, or nebuliser? *Br Med J.* 1981;282:105-6.
16. Hess DR. Metered-dose inhalers and dry powder inhalers in aerosol therapy. *Respir Care.* 2005;50:1376-83.
17. Smyth HD. The influence of formulation variables on the performance of alternative propellant-driven metered-dose inhalers. *Adv Drug Deliv Revs.* 2003;55:807-28.
18. Transición de los inhaladores de albuterol con propelentes CFC a inhaladores de albuterol con propelentes HFA. [consultado: abril de 2009]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/ucm082641.htm>
19. Rodrigo Bustamante V, Leonardo Gaete G. Factores determinantes de la calidad de los inhaladores presurizados de dosis medida. [consultado: abril de 2009]. Disponible en: <http://www.neumologia-pediatria.cl/pdf/200712/Factores.pdf>
20. Stewart BA, Ahrens RC, Carrier S, et al. Demonstration of in vivo bioequivalence of a generic albuterol metered-dose inhaler to Ventolin®. *Chest.* 2000;117:714- 21.
21. Hess DR. Metered-dose inhalers and dry powder inhalers in aerosol therapy. *Respir Care.* 2005;50:1376-83.
22. Labris NR, Dolovich MB. Pulmonary drug delivery. Part II: The role of inhalant delivery devices and drug formulations in therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56:600-12.
23. Ventolin ® Inhalador, salbutamol, GlaxoSmithKline, SA, Glaxo Wellcome Production. [consultado: enero de 2009]. Disponible en: [http://www.infopaciente.com/principio\\_activo.asp?id=1200&salbutamol](http://www.infopaciente.com/principio_activo.asp?id=1200&salbutamol)

Recibido: 8 de abril de 2010.

Aprobado: 17 de mayo de 2010.

Dra. *Ana Julia García Milian*. Calle 44 Esq. 5ta. No.502, Miramar, Playa, La Habana, Cuba. Correo electrónico: [anaj@mcdf.sld.cu](mailto:anaj@mcdf.sld.cu)