



SEGURIDAD EN EL USO DE LOS INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA TIPO 5 (PDE-5)

Josep Casajuana i Brunet

Servei Atenció Primària Ciutat Vella. EAP Gòtic. ICS. Barcelona

Resumen

Sildenafil (1998), junto con vardenafilo y tadalafilo (2003), son los fármacos inhibidores de la PDE-5 disponibles actualmente en el mercado. Representan un cambio importante en el tratamiento de la disfunción eréctil.

Sildenafil y vardenafilo son similares en cuanto a su farmacocinética con una concentración máxima (Cmax) a la hora, y una semivida de 4 horas, mientras que tadalafilo tiene una Cmax a las 2 horas y una semivida de 18 horas.

La eficacia de los inhibidores de la PDE-5 en el tratamiento de la disfunción eréctil ha sido demostrada en toda clase de pacientes. Su efecto depende de la existencia de estímulo sexual.

Son fármacos muy bien tolerados con un perfil de efectos secundarios comunes por inhibición de la PDE-5 (rubor, cefalea, dispepsia, congestión nasal), y otros específicos de su acción sobre otras PDE. En el caso de sildenafil y vardenafilo alteraciones visuales (visión azul) por acción sobre la PDE-6, y en el caso de tadalafilo mialgias y lumbalgias por su acción sobre la PDE-11. Todos estos efectos secundarios, aunque relativamente frecuentes, acostumbran a ser leves y a veces transitorios.

Las interacciones farmacológicas más relevantes se producen con los nitratos (pueden causar hipotensión grave que puede implicar complicaciones graves o fatales), y con fármacos que se eliminan por vía metabólica del citocromo P450. Son fármacos seguros en los pacientes con cardiopatía, siempre que se garantice que pueden tolerar la actividad física que la relación sexual implica.

La seguridad a largo plazo está bien establecida para sildenafil (hasta cuatro años), pero no se dispone aún de datos para los otros fármacos.

Palabras clave

Sildenafil, Vardenafilo, Tadalafilo, Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, disfunción eréctil.

Hace unos cinco años, la comercialización de sildenafil, primer fármaco inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5

(PDE-5), significó un cambio radical en las posibilidades terapéuticas del abordaje de la disfunción eréctil (DE), y en el perfil clínico de los pacientes que consultan por esta causa¹.

La reciente comercialización de dos nuevos fármacos inhibidores de la PDE-5, tadalafilo y vardenafilo, puede plantear dudas a los profesionales en relación a sus posibles diferencias de eficacia y seguridad, y al espacio que cada uno de los fármacos implicados ha de ocupar en el arsenal terapéutico de la DE.

Mecanismo de acción

La erección del pene se produce por una vasodilatación arterial debida a la relajación del músculo liso en este nivel. Esta relajación está provocada, básicamente por la liberación nerviosa de óxido nítrico en los cuerpos cavernosos como respuesta a un estímulo sexual. El óxido nítrico activa la vía del monofosfato cíclico de la guanosina (GMPc) que es la responsable de la relajación del músculo liso. La PDE-5 es la responsable de la hidrólisis del GMPc. Así pues **la acción de los inhibidores de la PDE-5 es impedir la hidrólisis del GMPc manteniendo así su efecto en el músculo liso.**

Las fosfodiesterasas son una familia de enzimas que regulan múltiples funciones celulares a nivel de todo el organismo. Se conocen en la actualidad 11 isoenzimas de la PDE, con acciones en diferentes partes del organismo. La diferente acción de cada una de las moléculas inhibidoras de la PDE-5 sobre los otros isoenzimas nos puede explicar algunos de sus efectos secundarios.

Sildenafil y vardenafilo son dos moléculas muy similares, mientras que tadalafilo presenta una molécula marcadamente diferente a las otras dos. **Además de la acción sobre la PDE-5, sildenafil y vardenafilo actúan sobre la PDE-6 que se encuentra a nivel de los conos y bastones de la retina, lo que puede explicar sus efectos secundarios a nivel visual que produce. Tadalafilo no tiene prácticamente acción sobre la PDE-6, pero es activo sobre la PDE-11 situada a nivel de músculo esquelético, corazón, cerebro, hipófisis, testículos (espermatogénesis), hígado, riñones, musculatura lisa de vasos y de algunos órganos (próstata, cuerpos cavernosos)².**

Farmacocinética

Las tres moléculas tienen una buena y rápida absorción gastrointestinal. **Tanto sildenafil como vardenafilo**

ven disminuida su absorción cuando se toman junto con comida rica en grasas, por lo que conviene recomendar tomarlos con el estómago vacío (idealmente más de dos horas después de haber comido), o tener en cuenta que su efecto puede verse retardado por la presencia de alimentos en el estómago³. **Tadalafilo, no ve alterada su absorción ni con los alimentos ni con el alcohol.**

La concentración máxima se produce cerca de los 60 minutos con sildenafil y vardenafilo, mientras que la de tadalafilo se consigue a las dos horas. Aunque existen datos con los tres fármacos, usando en algunos casos la vía sublingual, que ya a los 15-20 minutos, pueden empezar a aparecer los efectos farmacológicos.

El efecto se prolonga durante unas 4-6 horas con sildenafil y vardenafilo, mientras que ultrapasa las 36 horas con tadalafilo.

Eficacia y dosificación

Los tres fármacos han demostrado una eficacia superior a placebo en el tratamiento de la DE. **Su eficacia media se sitúa cerca del 70% y no disponemos de datos de estudios comparativos que nos permitan hablar de forma clara de una eficacia superior de uno sobre los otros.** Hay que tener en cuenta que estos datos estarán en función de la medida de eficacia que tomemos. Así, para sildenafil, del que se dispone de más experiencia, podemos hablar de una eficacia del 57% (placebo 21%) en relación al porcentaje de relaciones sexuales exitosas, 83% (placebo 45%) si hablamos de hombres que tienen al menos un coito con éxito durante el tratamiento, o 78% (placebo 25%) si se valora la percepción subjetiva del paciente de mejora de su erección⁴. En general los estudios de eficacia publicados tienen una duración de 12 a 24 semanas.

La eficacia ha sido demostrada en diferentes tipos de pacientes: mayores de 65 años, con disfunción psicógena, depresivos, hipertensos, diabéticos tipo I y II, isquémicos, con vasculopatía periférica, con insuficiencia cardiaca, con lesiones medulares, con esclerosis múltiple, con enfermedad de Parkinson, pacientes en diálisis, transplantados renales, con prostatectomía radical, con braquiterapia prostática, ... **Los resultados son variables según las características de los pacientes, siendo en general superiores en los pacientes con DE de origen psicógeno y obteniéndose los peores resultados en pacientes que han sido sometidos a prostatectomía radical^{4,5}.**

En estos últimos se obtendrán mejores resultados en pacientes más jóvenes, siempre que se haya realizado una técnica quirúrgica denominada "nerve-sparing". A menudo se tendrán que utilizar dosis más altas y alargar el tratamiento hasta 12 y 18 meses.

Sildenafil ha demostrado la eficacia en todos los subgrupos nombrados anteriormente, mientras que con los otros 2 fármacos se dispone de estudios de eficacia en los subgrupos más frecuentes, pero no en un número tan amplio de pacientes.

La dosificación usada para sildenafil es de 25 a 100 mg. Se recomienda empezar con 50 mg y probar con esta dosis hasta cuatro veces, aumentando a 100 mg si la dosificación de 50 mg resulta insuficiente. En personas de más de 65 años y en aquellos que toman fármacos que se metabolizan por la vía del citocromo P450 (inhibidores de las proteasas, eritromicina, ketoconazol, cimetidina) se recomienda iniciar el tratamiento con 25 mg³. La dosificación recomendada para vardenafilo es

de 5 a 20 mg y para tadalafilo es de 10 a 20 mg. En la tabla 1 se presenta un resumen general de los rasgos diferenciales de los 3 fármacos. A pesar de que no tienen la indicación aprobada, estos medicamentos se están investigando por su efecto vasodilatador en la hipertensión pulmonar y para la mejora hemodinámica en la insuficiencia cardiaca.

Efectos adversos

La comercialización de sildenafil hace poco más de 5 años representó un auténtico "boom" mediático, y lo mismo pasó con las comunicaciones de algunas muertes en pacientes cardiopatas que habían utilizado el fármaco. Esto generó, en muchos profesionales, una cierta sensación de que el fármaco no era seguro en pacientes con cardiopatía, y muchos estudios se han dirigido para poder aclarar esta situación.

Sildenafil produce un discreto incremento de flujo de reserva coronario. Solo o asociado a fármacos antihiper-tensivos no presenta un incremento significativo de la incidencia de efectos adversos ni de episodios de hipotensión⁷. No tiene efectos sobre la sintomatología, duración del ejercicio, o isquemia inducida por el ejercicio en pacientes isquémicos estables⁸. No tiene efectos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria grave⁹. No existe relación entre el tratamiento con sildenafil y una mayor incidencia de morbi-mortalidad cardiovascular, ni en los ensayos clínicos, ni en metaanálisis, ni en los estudios postcomercialización¹⁰.

Los datos que disponemos sobre tadalafilo y vardenafilo, hacen pensar que el perfil de seguridad cardiovascular sea similar al de sildenafil.

A causa de la seguridad cardiovascular de los inhibidores de la PDE-5, los problemas que se detectaron en sus primeras etapas de comercialización se explican porque para algunos de los usuarios del fármaco que padecían cardiopatía isquémica, no podían tolerar el ejercicio que implicaba el coito. **Por este motivo, antes de prescribir uno de estos fármacos se recomienda, evaluar la tolerancia al ejercicio del paciente en función de su riesgo cardiovascular¹¹. En la tabla 2 se presentan estas recomendaciones.**

A parte de su perfil de seguridad cardiovascular hay que decir que los inhibidores de la PDE-5 se han mostrado seguros en todos aquellos grupos de pacientes, comentados en el apartado anterior, en los que se ha demostrado su eficacia.

Globalmente sus efectos secundarios son leves y a menudo transitorios. Prueba de ello es que a pesar de que casi la mitad de los pacientes tratados con sildenafil explican al menos un efecto secundario (48% de los casos, frente a 36% en el caso de placebo), la suspensión del tratamiento es más frecuente en los pacientes con placebo (14% de los casos, frente el 7% en el caso de sildenafil)⁴.

Los efectos secundarios más frecuentes en los pacientes con sildenafil son el rubor y la cefalea (por vasodilatación, presentes en poco más del 10%), la dispepsia (por relajación del esfínter esofágico, 5%) y las alteraciones de la visión del tipo de "visión azul" (por efecto sobre la PDE-6 de la retina, 3%)⁴. Todos estos efectos adversos son dosis-dependientes, siendo muy infrecuentes las alteraciones de la visión con las dosis bajas. La congestión nasal es otro de los efectos secundarios característicos.

Los efectos derivados de la acción sobre la PDE-6, es

decir las alteraciones de la visión de los colores, estarán presentes sólo para sildenafil y vardenafilo. A pesar de esto, parecer ser que en el caso de vardenafilo no se presentan a las dosis clínicamente recomendadas¹².

Tadalafil, que no es activo sobre la PDE-6, tiene en cambio acción sobre la PDE-11, y parece ser que la lumbalgia y dolores musculares que presentan los pacientes (5-10%)^{13,14} puede estar relacionada con esta acción.

Hay descritos casos anecdóticos de alteraciones psicológicas y comportamientos agresivos en algunos pacientes tratados con sildenafil¹⁵.

Los datos que disponemos hasta ahora en relación a sildenafil parecen evidenciar la seguridad de sildenafil después de cuatro años de su utilización, a la vez que se mantiene su eficacia^{16,2}.

La seguridad a largo plazo de vardenafilo¹⁷ y tadalafil¹⁸ no está tan bien establecida debido a su reciente comercialización. No sabemos qué implicaciones puede tener a largo plazo la acción concreta sobre la PDE-11 que tiene tadalafil, o las diferentes afinidades por PDE-5 y PDE-6 de vardenafilo.

Interacciones

La interacción más importante de los inhibidores de la PDE-5 se produce con los nitratos. **El efecto vasodilatador de los nitratos está fuertemente ampliado por los inhibidores de la PDE-5, provocando una importante caída de la presión arterial que en determinados casos puede implicar un compromiso hemodinámico que puede ser potencialmente grave o fatal¹⁹, motivo por el cual están contraindicados.**

Aunque no se conoce bien el tiempo que ha de pasar para que un paciente que ha tomado sildenafil pueda tomar un nitrato, atendiendo a su farmacocinética se acepta que han de pasar 24 horas para poder hacerlo con seguridad¹⁹. Para vardenafilo a causa de la similar farmacocinética la recomendación puede ser la misma, mientras que para tadalafil, el tiempo no debería ser inferior a 48 horas²⁰.

Hay que tener en cuenta que en pacientes en los que pueda estar aumentada la semivida del fármaco (insuficiencia hepática o renal) el tiempo de espera deberá ser superior.

Otra interacción a considerar en el uso de los inhibidores de la PDE-5, es la que se deriva de su metabolismo por la vía del citocromo P450, tanto para la P450 2C9 (sería la ruta menos importante) como para la P450 3A4 (que es la más importante). Por la vía del citocromo P450 3A4 son metabolizados muchos fármacos de uso habitual como el paracetamol, la digoxina,

la mayoría de las estatinas, ... pero parece que de los fármacos habituales hay que considerar básicamente, los inhibidores de las proteasas, la eritromicina y el ketoconazol. En caso de utilizarlos habría que plantearse disminuir la dosis de sildenafil^{2,19}.

Aunque no hay mucha información al respecto, los anticoagulantes orales al metabolizarse por la vía P450 2C9, podrían tener algún tipo de interacción con los inhibidores de la PDE-5⁸. Una publicación reciente en nuestro medio presenta 2 casos de incremento clínicamente importante de INR que podría ser atribuido a sildenafil²¹.

Otras posibles interacciones con antiagregantes plaquetarios u otros fármacos que actúen a nivel de las PDE (teofilina, pentoxifilina, milrinona, ...) se han considerado a nivel teórico, pero no hay datos de su repercusión clínica. La administración de los inhibidores de la PDE-5 junto con fármacos antihipertensivos se ha mostrado segura y pueden usarse conjuntamente con cierta precaución¹⁹.

Contraindicaciones y precauciones

La primera contraindicación del tratamiento con inhibidores de la PDE-5 a considerar sería la de los pacientes en los que por motivos médicos la actividad sexual está contraindicada.

Otra contraindicación fundamental es el tratamiento con nitratos por el gran riesgo que comporta su interacción. **Los pacientes isquémicos que no siguen tratamiento con nitratos de forma regular y con su cardiopatía estable, han de ser informados de que en caso de presentarse sintomatología anginosa, no podrán utilizar los nitratos hasta que no haya pasado el tiempo indicado anteriormente. Previamente, se deberá asegurar su tolerancia al ejercicio que implica la actividad sexual.**

No se deberían administrar los inhibidores de la PDE-5 en pacientes con **hipotensión ortostática, y hay que tener precaución en los pacientes con estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica obstructiva².**

Se recomienda evitar el tratamiento con estos fármacos en pacientes con retinitis pigmentaria, si bien a nivel teórico parece que se podría indicar con precaución tadalafil. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30mL/min) la dosificación a utilizar ha de ser inferior, y hay que tener en consideración que el efecto del fármaco será más prolongado. La insuficiencia renal ligera o moderada no afecta de manera significativa el metabolismo de estos fármacos¹⁹.

En los pacientes con disfunción hepática hay que utilizar también las dosis más bajas y, de igual forma, tener presente que la duración del efecto es más larga.

Tabla 1. Características de los inhibidores de la PDE-5 (elaborada a partir de Gresser² i Montorsi³)

	Inicio del efecto	Duración del efecto	Interferencias con alimentos	Acción sobre otras PDE	Efectos secundarios específicos	Dosificación
Sildenafil	1 h	4-6 h.	Si	PDE-6	Alteraciones visuales (dosis altas)	25-100 mg
Vardenafilo	1 h.	4-6 h.	Si	PDE-6	Alteraciones visuales (muy infrecuente a dosis farmacológicas)	5-20 mg
Tadalafil	2 h.	36 h.	No	PDE-11	Mialgia Lumbalgia	10-20 mg

Conclusiones

Los inhibidores de la PDE-5 han representado un cambio muy importante en el tratamiento médico de la disfunción eréctil. Su eficacia ha sido contrastada en muchos tipos de pacientes. Son fármacos muy bien tolerados que presentan unos efectos secundarios leves y a menudo transitorios. La seguridad a largo plazo (cuatro años) parece bastante contrastada para sildenafil pero aún no, para el resto de fármacos.

BIBLIOGRAFIA

¹ Kaye JA, Jick H. Incidence of erectile dysfunction and characteristics of patients before and after the introduction of sildenafil in the United Kingdom: cross sectional study with comparison patients. *Br Med J* 2003; 326: 424-5.
² Gresser U, Gleiter CH. Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil. Review of the literature. *Eur J Med Res* 2002; 7: 435-46.
³ Montorsi F, Salonia A, Deho F, Cestari A, Guazzoni G, Rigatti P et al. Pharmacological management of erectile dysfunction. *BJU Int* 2003; 91: 446-54.
⁴ Fink HA, Mac Donald R, Rutks IR, Nelson DB, Wilt TJ. Sildenafil for male erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1349-60.
⁵ Brock G, Nehra A, Lipshultz LI, Karlin GS, Gleave M, Seger M et al. Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2003; 170: 1278-83.
⁶ Ghofrani, H.A.; Wiedemann, R.; Rose, F.; Schermuly, R.T.; Olschewski, H.; Weissmann, N et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:895-900.

⁷ Kloner RA, Brown M, Prisant LM, Collins M. Effect of sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy. Sildenafil Study Group. *Am J Hypertens* 2001; 14: 70-3.
⁸ Arruda-Olson AM, Mahoney DW, Nehra A, Leckel M, Pellikka PA. Cardiovascular effects of sildenafil during exercise in men with known or probable coronary artery disease. *JAMA* 2002; 287: 719-25.
⁹ Herrmann HC, Chang G, Klugherz BD, Mahoney PD. Hemodynamic effects of sildenafil in men with severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000, 342: 1622-6.
¹⁰ Shakir SAW, Wilton LV, Dossier A, Layton D, Heeley E. Cardiovascular events in users of sildenafil: results from first phase of prescription event monitoring in England. *Br Med J* 2001; 322: 651-2.
¹¹ DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, Jackson G, Kaul S, Kimmel S, et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2000; 86: 175-81.
¹² Keating GM, Scott LJ. Vardenafil: a review of its use in erectile dysfunction. *Drugs* 2003; 63: 2673-703.
¹³ Brock GB, McMahon CG, Chen KK, Costigan T, Shen W, Watkins V, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* 2002; 168: 1332-6.
¹⁴ Saenz de Tejada I, Anglin G, Knight JR, Emmick JT. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2159-64.
¹⁵ Milman HA, Arnold SB. Neurologic, psychological and aggressive disturbances with sildenafil. *Ann Pharmacother* 2002; 36:1129-34.
¹⁶ Carson CC. Sildenafil: a 4-year update in the treatment of 20 million erectile dysfunction patients. *Curr Urol Rep* 2003; 4:488-96.
¹⁷ Crowe SM, Streetman DS. Vardenafil treatment for erectile dysfunction. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 77-85.
¹⁸ Montorsi F, Verheyden B, Meuleman E, Junemann KP, Moncada I, Valiquette L, et al. Long-term safety and tolerability of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. *Eur Urol* 2004; 45: 339-44.
¹⁹ Chellin MD, Hutter AM, Brindis RG, Ganz P, Jaul S, Russell RO et al. ACC/AHA expert consensus document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33: 273-82.
²⁰ Kloner RA, Hutter AM, Emmick JT, Mitchell MI, Denne J, Jackson G. Time course of the interaction between tadalafil and nitrates. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1855-60.
²¹ Fernández MA, Roma E. International normalized ratio (INR) increase in patients taking oral anticoagulant therapy and using sildenafil (Viagra®). *Haematologica* 2003; 88: ELT34.

Tabla 2. Recomendaciones para estratificar el riesgo cardiovascular antes de indicar tratamiento para la disfunción sexual masculina (modificado del Consenso de Princeton, 2000)¹⁹

Riesgo cardiovascular	Situaciones de riesgo	Tratamiento recomendado
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> Asintomático con menos de 3 factores de riesgo (*) Hipertensión arterial controlada Angina estable grado I Valvulopatía leve Insuficiencia cardíaca clase I 	<ul style="list-style-type: none"> Control en atención primaria Se pueden considerar todos los tratamientos de primera línea Reevaluar a intervalos regulares (6-12 meses)
Intermedio	<ul style="list-style-type: none"> 3 o más factores de riesgo (*) Angina estable grado II-III Insuficiencia cardíaca clase II Arteriopatía periférica, accidente vascular cerebral 	<ul style="list-style-type: none"> Hay que hacer prueba de esfuerzo para valorar clasificación como riesgo alto o riesgo bajo (que el paciente consiga 5-6 METs(&)) sin presentar arritmia o isquemia)
Alto	<ul style="list-style-type: none"> Angina inestable o refractaria Hipertensión mal controlada Insuficiencia cardíaca clase III-IV Arritmias de alto riesgo Miocardopatía hipertrofica obstructiva Valvulopatía moderada o grave 	<ul style="list-style-type: none"> Control prioritariamente en atención especializada Diferir el tratamiento de la disfunción eréctil hasta que la situación cardíaca sea estable

(*) Factores de riesgo a considerar: edad superior a 40-50 años, hipertensión, diabetes, obesidad, tabaquismo, dislipemia, estilo de vida sedentario
 (&) MET: equivalente metabólico: Es la unidad que representa el consumo medio de oxígeno en condiciones basales.

Fecha de redacción: **marzo 2004**

En el próximo número: **Adherencia al tratamiento farmacológico**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya.

Director Rafael Manzanera i López. **Subdirector** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador Editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguleor, M^a José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrideojos, M^a Antònia Mangués, Eduard Mariño, Rosa Montserrat, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

Avaluació fàrmaco-econòmica Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/sanitat> (Apartat de Farmàcia - Informació per als professionals)