



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

INFORME TECNICO Nº 22- 2007

Glucosamina Sulfato 1,5gr/ Condroitina 1,2gr (Polvo)

I. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME: ¹	Paracetamol 500mg tab. Ibuprofeno 400mg tab. Naproxeno 500mg tab.
ATC/DCI: ²	No se consigna
DDD: ²	No se consigna
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ³	No está incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Junio del 2007
Condición(es) clínicas evaluadas:	Osteoartrosis

INTRODUCCION

- La artrosis (osteoartritis, enfermedad articular degenerativa) es la segunda causa de incapacidad permanente, después de las enfermedades cardiovasculares.⁴ La osteoartritis (OA) es la forma más frecuente de artritis y a menudo se asocia con una significativa discapacidad y un deterioro de la calidad de vida. Aproximadamente el 12,1% de los estadounidenses a partir de los 25 años de edad presenta signos y síntomas clínicos de OA.^{5,6} A nivel nacional no se conoce la epidemiología de esta enfermedad.
- Entre los adultos estadounidenses de 30 años de edad o mayores, la enfermedad sintomática en la rodilla se presenta aproximadamente en el 6% y en la cadera en aproximadamente el 3%.⁷ La OA de cadera y rodilla puede ser especialmente discapacitante para el funcionamiento de las extremidades inferiores porque la cadera y la rodilla son grandes articulaciones que soportan peso.⁸ La OA avanzada de cadera y rodilla es la razón más frecuente para el reemplazo electivo de una articulación.
- Aunque no se dispone actualmente de terapias curativas para la OA, se encuentran disponibles programas de tratamiento individualizados para ayudar al alivio del dolor, la rigidez y para mantener y mejorar el estado funcional.⁹ Las estrategias de tratamiento para la OA incluyen modalidades no farmacológicas y farmacológicas.¹⁰ El tratamiento no farmacológico se considera fundamental para el éxito del manejo médico de la OA¹¹. Estas modalidades incluyen reducción de peso (si es obeso), fisioterapia (p.ej. fortalecimiento muscular) y terapia ocupacional (p.ej. uso de dispositivos de sostén para la deambulacion).⁵

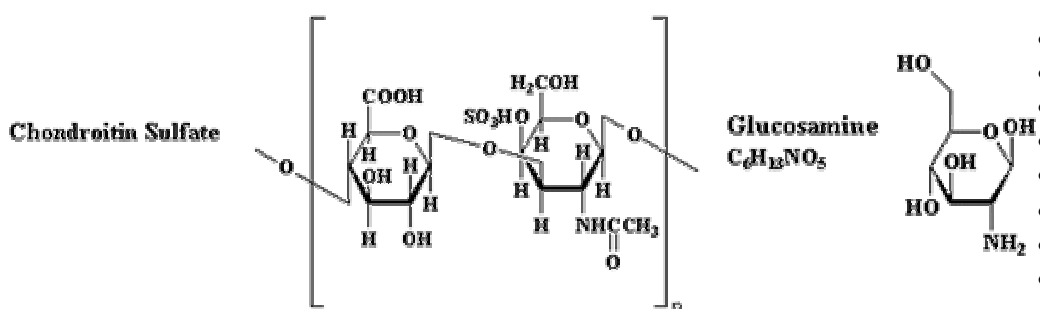


MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”

- En base a ensayos clínicos aleatorios que demuestran eficacia superior de los AINEs comparados con el placebo,^{12,13} se les considera a éstos como los agentes de preferencia para el tratamiento farmacológico de la OA. Sin embargo, hay desventajas con el uso sistemático de los AINEs en la OA, especialmente su asociación a toxicidad potencial significativa en la población adulto mayor.¹⁴
- Nuevas opciones farmacológicas para la OA contemplan el uso de compuestos como el condroitin sulfato y la glucosamina.¹⁵ Aunque todavía no está demostrado, estos compuestos podrían ser potencialmente condroprotectores.
- La glucosamina es un amino-azúcar natural que se encuentra en el organismo y son constituyentes esenciales de los glucosaminoglicanos como son el ácido hialurónico, la condroitina y la heparina.¹⁶
- El tejido cartilaginoso presenta un componente celular en 10% (formado por condroblastos, condrocitos, etc.) y otro acelular en 90% (matriz). Esta matriz acelular se compone de fibras de colágeno, elastina y sustancia fundamental.¹⁷
- Los glucosaminoglicanos son los componentes moleculares de la sustancia fundamental. La glucosamina, a su vez, es el componente básico de al menos 2 de estos glucosaminoglicanos: condroitina y el ácido hialurónico. La condroitina inhibe a enzimas que degradan cartílago mientras el ácido hialurónico es importante para mantener la viscosidad y la calidad del líquido sinovial. Por lo tanto, la glucosamina y la condroitina podría tener un rol importante en el manejo de osteoartritis.¹⁶

FARMACOLOGIA



- La glucosamina y la condroitina son considerados suplementos nutricionales. Para Estados Unidos estos productos no son considerados principios activos sino que son regulados bajo el Acta de Educación en Salud y Suplementos dietéticos (DSHEA).¹⁸ La rigidez en los estándares de control para suplementos nutricionales no son tan exigentes como lo son para principios activos tradicionales, por lo que puede ocurrir una gran variabilidad en la pureza y calidad de estos productos.^{16,18}



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- Con exactitud, no se conoce el mecanismo de acción de la condroitina. En un estudio donde se evaluó su acción anti-inflamatoria, se observó que disminuía la actividad de enzimas que intervenían en la degradación de colágeno.
- El mecanismo de acción de la glucosamina, más allá de contribuir a potenciar el proceso de reparación tisular, se desconoce.¹⁶ Estudios *in vitro*, sugieren que la glucosamina puede estimular a las células cartilaginosas a sintetizar glucosaminoglicanos y proteoglicanos. Sin embargo, la síntesis de fibras de colágeno, componentes de la matriz, es difícil de analizar.¹⁹
- La combinación de glucosamina con condroitina se administra vía oral acompañado con un vaso lleno de agua. En relación a la farmacocinética precisa de la combinación no se conoce, sin embargo sí se dispone de información de cada suplemento nutricional por separado. La calidad de los suplementos nutricionales puede variar considerablemente según cada fabricante.^{16,20}
- La combinación glucosamina/condroitina sulfato no presenta indicaciones terapéuticas aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) aunque es utilizada para el tratamiento de osteoartritis en la dosis para adulto de 500mg por vía oral, 3 veces al día de glucosamina y 800-1200mg de condroitina en dosis única o divididas.²⁰
- La combinación Glucosamina 1,5gr/ Condroitina Sulfato 1,2gr no ha sido estudiada para su administración en gestantes ni lactantes.^{16,20}
- Glucosamina 1,5gr/ Condroitina Sulfato 1,2gr es una combinación de suplementos nutricionales no considerada en la 15ª lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud,³ ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente.¹
- En el Perú, a Junio del 2007, la combinación de productos dietéticos: Glucosamina Sulfato 1,5gr/ Condroitina 1,2gr presentación en polvo para administración vía oral cuenta con 7 registros sanitarios vigentes.²¹

EFICACIA

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional se encontró escasa información sobre la eficacia de la combinación de suplementos nutricionales: Glucosamina Sulfato 1,5gr/ Condroitina 1,2gr presentación en polvo para administración vía oral. Sí se encontró literatura internacional al respecto.
- De acuerdo a la revisión sistemática (Meta-análisis) "Eficacia sintomática y estructural de glucosamina y condroitina en osteoartritis de rodilla" publicado en el 2003, se concluye que la glucosamina sí fue eficaz evaluada bajo el índice WOMAC (instrumento para medir dolor, rigidez, función física y actividades asociadas con la cadera y la rodilla elaborado por la Universidad de Ontario Oeste y McMaster) y enlentece la disminución del espacio articular.²²



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- Sugiere que la administración crónica diaria de glucosamina 1500mg vía oral por tres años disminuye el proceso degenerativo del cartílago articular; sin embargo para esta conclusión sólo se basó en 2 de sus estudios incluidos, los cuales tuvieron poblaciones muy pequeñas que completaron el tratamiento.²²
- En el mismo Meta-análisis, en relación a la condroitina se señala que fue efectiva al ser evaluada bajo otros indicadores como el índice funcional de Lequesne, una escala visual para el dolor y otra para la movilidad. Esta conclusión se basó en la evaluación de 8 estudios publicados entre 1980 y el 2002 que fueron calificados por los autores de la revisión como de calidad intermedia y que no ofrecían posibilidad de realizar mejores interpretaciones. Asimismo, ninguno de los estudios incluidos presentó la combinación glucosamina con condroitina como tratamiento combinado.²²
- De acuerdo a la revisión sistemática (Meta-análisis) "Terapia con glucosamina para el tratamiento de la osteoartritis" realizada por la base de datos Cochrane concluye que no se logró demostrar el beneficio de la glucosamina para el dolor y la función según el WOMAC. Esta conclusión se basó en el análisis de los últimos ocho estudios, del 2000 al 2004, ya que los estudios previos al 2000 fueron considerados inadecuados en la metodología aplicada, básicamente por mal cegamiento.⁶ No se incluyó el tratamiento combinado con condroitina.
- Según el estudio randomizado, doble ciego y multicéntrico GAIT (Estudio de Intervención en Artritis utilizando Glucosamina/Condroitina), publicado en febrero 2006, se llegó a la conclusión que la glucosamina y la condroitina, administrados sólo o en combinación, no disminuyeron el dolor en forma efectiva en el grupo de pacientes con osteoartritis de rodilla.^{17,24} Al realizar el análisis del subgrupo de pacientes con dolor de rodilla moderado-severo se vio que la combinación sí podría ser efectiva, sin embargo, el número de pacientes fue muy pequeño para llegar a esta conclusión.
- El estudio GAIT incluyó 1583 pacientes distribuidos en 5 grupos equitativos, con 254 que concluyeron el brazo de tratamiento con glucosamina/condroitina. Fue llevado a cabo en EEUU y auspiciado por su Instituto Nacional de Salud. Los medicamentos investigados fueron analizados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA); el régimen de tratamiento combinado fue de 500mg de glucosamina con 400mg de condroitina, vía oral, tres veces al día. Los resultados se evaluaron luego de 24 semanas según la escala funcional WOMAC.²³
- En el 2007 se ha publicado "Efectos del sulfato de condroitina en osteoartritis sintomática de rodilla", estudio prospectivo, multicéntrico, randomizado, doble ciego y placebo-control. Fue realizado en Europa con 307 pacientes utilizando 500mg de condroitina dos veces al día por 24 semanas. En dicha investigación se concluye que la condroitina no demostró ser eficaz bajo los parámetros evaluados. No se incluyó el tratamiento combinado con glucosamina.²⁴



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- El Meta-análisis "Condroitina para osteoartritis de la rodilla o la cadera", publicado también en el 2007 concluye que el beneficio de la condroitina es mínimo o inexistente. Asimismo sugiere que no se debe alentar su uso en la práctica médica. Dicha revisión incluyó 20 investigaciones publicadas entre 1970 al 2006, juntando 3846 pacientes. Los autores resaltan la variedad en las intervenciones terapéuticas realizadas con la condroitina así como la pobre calidad metodológica de los estudios encontrados lo que no permite realizar interpretaciones más concretas. No se consideró el tratamiento combinado con glucosamina.²⁵

SEGURIDAD

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional se encontró escasa información sobre la seguridad de la combinación de suplementos nutricionales: Glucosamina Sulfato 1,5gr/ Condroitina 1,2gr presentación en polvo para administración vía oral. Sí se encontró literatura internacional al respecto.
- De acuerdo a la revisión sistemática (Meta-análisis) "Eficacia sintomática y estructural de glucosamina y condroitina en osteoartritis de rodilla" publicado en el 2003, el riesgo relativo global para la presentación de un efecto adverso, comparando glucosamina o condroitina versus el grupo placebo, fue de 0,80 (95% IC: 0,59-1,08) afirmando la seguridad en la administración de glucosamina y condroitina en forma independiente.²²
- De acuerdo a la revisión sistemática (Meta-análisis) "Terapia con glucosamina para el tratamiento de la osteoartritis" realizada por la base de datos Cochrane concluye que la glucosamina fue tan segura como el placebo en cuanto al número de sujetos que informaron reacciones adversas (RR=0,97; IC del 95%: 0,88-1,08). El número de personas que recibieron glucosamina y presentaron efectos secundarios fue prácticamente igual al número de personas que recibieron comprimidos falsos. Los efectos secundarios incluyeron principalmente malestar estomacal y otros dolores articulares. Esta conclusión se basó en el análisis de 20 estudios publicados entre 1980 y 2004.⁶ No se consideró el tratamiento combinado con condroitina.
- Según el estudio randomizado, doble ciego y multicéntrico GAIT (Estudio de Intervención en Artritis utilizando Glucosamina/Condroitina), se reportaron 75 efectos adversos serios en 61 pacientes. Dolor torácico fue el efecto más serio atribuido según los investigadores al tratamiento con glucosamina sólo e insuficiencia cardiaca congestiva por el tratamiento combinado (glucosamina/condroitina). No se presentaron efectos serios gastrointestinales ni muertes. En general, los efectos adversos fueron leves y su distribución homogénea entre los diferentes grupos.²³
- En el 2007, la publicación "Efectos del sulfato de condroitina en osteoartritis sintomática de rodilla: estudio prospectivo, multicéntrico, randomizado, doble ciego y placebo-control" informa de 75 efectos adversos en 127 pacientes; la mayoría de los cuales se relacionaron con problemas digestivos como dispepsia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. No se consideró el tratamiento combinado con glucosamina.²⁴



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”

- En el Meta-análisis "Condroitina para osteoartritis de la rodilla o la cadera", publicado también en el 2007 se encuentra un riesgo relativo conjunto de 0.99 (IC 0.76 - 1.31) de experimentar algún efecto adverso luego de incluir 20 investigaciones para el análisis. No se consideró el tratamiento combinado con glucosamina.²⁵

COSTOS

- Según los medicamentos utilizados en el tratamiento de la osteoartrosis se obtiene el siguiente análisis de costos:

Medicamento	Costo/unidad S/.
Glucosamina 1,5gr/ Condroitina Sulfato 1,2gr (Polvo)	4,50
Ibuprofeno 400mg tab ²⁶	0,04
Naproxeno 500mg tab ²⁶	0,20
Omeprazol 20mg tab ²⁶	0,12

- Asumiendo que el tratamiento para osteoartritis es crónico se obtiene la siguiente comparación con medicamentos incluidos en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) del Ministerio de Salud:

Tratamiento:	Costo Tto/día	Costo Tto/mes	Costo Tto/6 meses
Glucosamina 1,5gr/ Condroitina Sulfato 1,2gr al día	4,50	135,0	810,0
Ibuprofeno 600-800mg tid ⁵	0,24	7,2	43,2
Naproxeno 500mg tab. bid. ⁵	0,40	12,0	72,0
Ibuprofeno 400mg tab. tid. + Omeprazol 20mg tab. bid.*	0,36	10,8	64,8
Naproxeno 500mg tab. bid + Omeprazol 20mg tab. bid.*	0,64	19,2	115,2

* Existe evidencia que indica que la protección estándar contra las reacciones adversas GI inducidas por AINEs se puede alcanzar con los IBP.^{27,28}

- Al comparar el costo de la propuesta, ya sea por mes o por semestre, se evidencia que es muy superior en relación a los presupuestos de los medicamentos alternativos. Si se analiza de acuerdo a un mes de tratamiento, vemos que supera en aproximadamente 110 nuevos soles a los tratamientos que utilizan medicamentos que se encuentran incluidos en el PNME. Si la comparación se realiza por el intervalo de 6 meses, la diferencia en costos es más notoria, encontrándose hasta más de 650 nuevos soles en todos los casos.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- Si se realiza el análisis comparando el número de días de tratamientos alternativos que se podría alcanzar con el presupuesto del medicamento propuesto en un periodo de 30 días encontramos lo siguiente:

Tratamiento:	Costo Tto/día	Costo Tto/mes	Número de días de tto
Glucosamina 1,5gr/ Condroitina Sulfato 1,2gr al día	4,50	135,0	30
Ibuprofeno 600-800mg tid	0,24	7,2	562
Naproxeno 500mg tab. bid.	0,40	12,0	337
Ibuprofeno 400mg tab. tid. + Omeprazol 20mg tab. bid.*	0,36	10,8	375
Naproxeno 500mg tab. bid + Omeprazol 20mg tab. bid.*	0,64	19,2	210

- Al analizar la tabla anterior se encuentra que el presupuesto de un mes del tratamiento con glucosamina/condroitina representa entre 200 y 562 días de tratamiento utilizando los medicamentos alternativos disponibles en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales.

II. CONCLUSIONES

- La osteoartritis (OA) es la forma más frecuente de artritis y a menudo se asocia con una significativa discapacidad y un deterioro de la calidad de vida. Aproximadamente el 12,1% de los estadounidenses a partir de los 25 años de edad presenta signos y síntomas clínicos de OA. A nivel nacional no se conoce la epidemiología de esta enfermedad.
- La glucosamina y la condroitina son considerados suplementos nutricionales por lo que no son regulados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) sino bajo el Acta de Educación en Salud y Suplementos dietéticos (DSHEA) de ese país. La rigidez en los estándares de control para suplementos nutricionales no son tan exigentes como lo son para principios activos tradicionales, por lo que puede ocurrir una gran variabilidad en la pureza y calidad de estos productos.
- La combinación glucosamina/condroitina sulfato no presenta indicaciones terapéuticas aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) aunque es utilizado para el tratamiento de osteoartritis. La dosis recomendada para este tratamiento en un adulto, administración por vía oral, es de 500mg, 3 veces al día de glucosamina y 800-1200mg de condroitina en dosis única o divididas.
- Glucosamina 1,5gr/ Condroitina Sulfato 1,2gr es una combinación de productos dietéticos no considerada en la 15^o lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente. En el Perú, a Junio del 2007, la combinación de productos dietéticos cuenta con siete (7) registros sanitarios vigentes.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- Al momento de realizar el presente informe técnico, no existe evidencia suficiente para considerar que la combinación de los suplementos nutricionales Glucosamina 1,5gr/ Condroitina Sulfato 1,2gr (polvo) sea eficaz y segura para el tratamiento de osteoartritis.
- En el análisis para determinar si el beneficio terapéutico justifica el costo adicional en el uso de la combinación glucosamina/condroitina sulfato, se observa que dicho tratamiento sería notablemente superior a los tratamientos alternativos incluidos en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales del Ministerio de Salud.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Glucosamina 1,5gr/ Condroitina Sulfato 1,2gr polvo, administración vía oral, no se encuentra justificada para el tratamiento de osteoartritis, ya que existen otras alternativas más costo efectivas consideradas en el PNME.

III. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales. 2005
2. WHO collaborating Centre for Drug Static Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2006. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd>
3. World Health Organization 2007. WHO Essential Drug List N° 15. Medicamentos esenciales 15th edición. (marzo 2007)
4. Farreras, Rozman. Medicina Interna 14^o Edición. Harcourt 2000.
5. Felson D. Osteoarthritis of the Knee. N Engl J Med 2006; 354: 841-8.
6. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, Hochberg MC, Wells G. Terapia con glucosamina para el tratamiento de la osteoartritis. (Revisión Cochrane traducida). En: la Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>. Fecha de la modificación significativa más reciente: 23 de febrero del 2005.
7. Felson DT, Lawrence R, Dieppe P, Hirsch R, Helmick C. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its prevalence and impact. Ann Intern Med 2000;133(8):635-646
8. Liang M, Larsen M, Thomson M, et al. Costs and outcomes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Arthr and Rheum 1984;27(5):522-9.
9. American College of Rheumatology (ACR) Subcommittee on osteoarthritis guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. Arthr and Rheum 2000;43:1905-15
10. Creamer P, Hochberg M. Osteoarthritis. Lancet 1997;350:503-8
11. Felson D. Nonmedicinal therapies for osteoarthritis. Bull Rheum Dis 1998;47(2):1-7.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

12. Novey D. Osteoarthritis: supplements and other alternative modalities. Prim Care Clin Office Pract 29 (2002) 263-277.
13. Towheed TE, Published meta-analyses of pharmacological therapies for osteoarthritis. Osteoarth Cartil 2002;10(11):836-47.
14. Garner S et al. Celecoxib for rheumatoid arthritis. In: Cochrane Database of Systematic Reviews, 4,2002. New York CD003831.
15. Lozada C, Altman R. Chondroprotection in osteoarthritis. Bull Rheum Dis 1997;46:5-7.
16. Gold Estándar Inc 2007. www.clinicalpharmacology.com. Mdconsult
17. Morelli V, Naquin C, Weaver V. Alternative Therapies for Traditional Disease States: Osteoarthritis. Am Fam Physician 2003;67:339-44.
18. Hochberg M. Nutritional Supplements for Knee Osteoarthritis - Still No Resolution. N Engl J Med 2006; 354: 858-60.
19. Bassleer C, Henrotin Y, Franchimont P. In-vitro evaluation of drugs proposed as chondroprotective agents. Int J Tissue React 1992;14:231-41
20. Drug Dex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en Enero del 2007.
21. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
22. Richey F et al. Structural and Symptomatic Efficacy of Glucosamine and Chondroitin in Knee Osteoarthritis. A Comprehensive Meta-analysis. Arch Intern Med 2003;163:1514-1522.
23. Clegg D. et al. Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis. N Engl J Med 2006; 354: 795-808
24. Mazières B, Hucher M, Zaïm M, Garnero P. Effect of chondroitin sulphate in symptomatic knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Ann Rheum Dis 2007;66:639-45
25. Reichenbach S et al. Meta-analysis: Chondroitin for Osteoarthritis of the Knee or Hip. Ann Intern Med 2007;146:580-90.
26. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio Peruano de Precios de Medicamentos. Actualizado al 31 de enero del 2007.
27. Chou R, Helfand M, Peterson K, Dana T, Roberts C. Comparative Effectiveness and Safety of Analgesics for Osteoarthritis. Comparative Effectiveness Review No. 4. (Prepared by the Oregon Evidence-based Practice Center) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2006. Disponible en: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
28. Hooper L., et al. The effectiveness of five strategies for the prevention of GI toxicity induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. BMJ 2004;329-948.
29. Cibere J. et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Glucosamine Discontinuation Trial in Knee Osteoarthritis. Arthr & Rheum Vol 51 (5) 738-745.
30. Mc Alindon T, Formica M, La Valley M, Lehmer M, Kabbara K. Effectiveness of Glucosamine for Symptoms of Knee Osteoarthritis: Results from an Internet-Based Randomized, Double-Blind Controlled Trial. Am J Med 2004;117:643-649



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

31. Lard L et al. Early versus Delayed Treatment in Patients with Recent-onset Rheumatoid Arthritis: Comparison of Two Cohorts Who Received Different Treatment Strategies. *Am J Med* 2001;111:446-451.
32. Rindone J, Hiller D, Collacott E, Nordhaugen N, Arriola G. Randomized, controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee. *West J Med* 2000;172:91-94.
33. Chard J, Dieppe P. Glucosamine for osteoarthritis: magic, hype, or confusion? *BMJ* 2001;322:1439-1440.
34. Wu C, Kalunian K. New Developments in Osteoarthritis. *Clin Geriatr Med* 21 (2005) 589-601.
35. Gorsline R, Kaeding C. The Use of NSAIDs and Nutritional Supplements in Athletes with Osteoarthritis: Prevalence, Benefits, and Consequences. *Clin Sports Med* 24 (2005) 71-82
36. Hinton R, Moody R, Davis A, Thomas S. Osteoarthritis: Diagnosis and Therapeutic Considerations. *Am Fam Physician* 2002;65:841-8
37. McAlindon. Why are clinical trials of glucosamine no longer uniformly positive? *Rheum Dis Clin N Am* 29 (2003) 789-801
38. Roddy E, Doherty M. Guidelines for management of osteoarthritis published by de American College of Rheumatology and the European League Against Rheumatism: why are they so different? *Rheum Dis Clin N Am* 29 (2003) 717-731
39. Manek N, Lane N. Osteoarthritis: Current Concepts in Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2000;61:1795-804.
40. Delafuente J. Glucosamine in the treatment of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2000;26:156-64.
41. Epling J. FPIN's Clinical Inquiries. Glucosamine and Chondroitin for Osteoarthritis. *Am Fam Physician* 2006;73:1245-6.
42. Chou R, Helfand M, Peterson K, Dana T, Roberts C. Comparative Effectiveness and Safety of Analgesics for Osteoarthritis. Comparative Effectiveness Review No. 4. (Prepared by the Oregon Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0024.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2006.
43. Barnhill J et al. Chondroitin Product Selection for the Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial. *J Am Pharm Assoc* 2006;46:14-24.
44. Leeb B, Schweitzer H, Montag K, Smolen J. A Metaanalysis of Chondroitin Sulfate in the Treatment of Osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000;27:205-11
45. Mazières B, Combe B, Phan A, Tondut J, Grynfeldt M. Chondroitin Sulfate in Osteoarthritis of the Knee: A Prospective, Double Blind, Placebo Controlled Multicenter Clinical Study. *J Rheumatol* 2001;28:173-81
46. Mc Alindon T, La Valley M, Gulin J, Felson D. Glucosamine and Chondroitin for Treatment of Osteoarthritis. A Systematic Quality Assessment and Meta-analysis. *JAMA* 2000;283:1469-75.
47. Michel B et al. Chondroitins 4 and Sulfate in Osteoarthritis of the Knee. A Randomized, Controlled Trial. *Arthr and Rheum* 2005;52:779-86
48. Felson D. Chondroitin for Pain in Osteoarthritis. Editorial. *Ann Intern Med* 2007;146:611-12



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

49. Clark K. Nutritional Considerations in Joint Health. Clin Sports Med 2007;26:101-118.
50. Glass G. Osteoarthritis Clinics in Family Practice 2005;7(2):161-179
51. Hanypsiak B, Shaffer B. Non-operative Treatment of Unicompartamental Arthritis of the Knee. Orthop Clin N Am 36 (2005) 401 – 411.
52. Reginster J et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2001;357:251-56.
53. Pavelka K, Gatterová J, Olejarová M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati L. Glucosamine Sulfate Use and Delay of Progression of Knee Osteoarthritis. Arch Intern Med 2002;162:2112-2123.
54. Herrero-Beaumont G et al. Glucosamine Sulfate in the Treatment of Knee Osteoarthritis Symptoms. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Using Acetaminophen as a Side Comparator. Arthr & Rheum Vol 56 (2) 555-567.

Lima, 26 de Junio del 2007

SVL/PCJ/pcj