



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 N° 26-2007

Glucosamina Sulfato 750mg (Tabletas)

I. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME: ¹	Paracetamol 500mg tab. Ibuprofeno 400mg tab. Naproxeno 500mg tab.
ATC/DCI: ²	M01AX05 Glucosamine
DDD: ²	1.5 g vía oral
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ³	No está incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Mayo del 2007
Condición(es) clínicas evaluadas:	Osteoartritis

INTRODUCCION

- 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.^{4,5} 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%.⁶ 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.⁷ 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.⁸ Las estrategias de tratamiento para la OA incluyen modalidades no farmacológicas y farmacológicas.⁹ El tratamiento no farmacológico se considera fundamental para el éxito del manejo médico de la OA¹⁰. 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).⁴



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

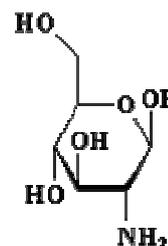
*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- En base a ensayos clínicos aleatorios que demuestran eficacia superior de los AINEs comparados con el placebo,^{11,12} 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.¹³
- Nuevas opciones farmacológicas para la OA contemplan el uso de compuestos como el condroitin sulfato y la glucosamina.¹⁴ 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.¹⁵
- 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.¹⁶
- 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 podría tener un rol importante en el manejo de osteoartritis.¹⁵

FARMACOLOGIA

- La glucosamina es considerada un suplemento nutricional. 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).¹⁷ 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.^{15,17}
- El mecanismo de acción de la glucosamina, más allá de contribuir a potenciar el proceso de reparación tisular, se desconoce.¹⁵
- 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.¹⁸

Glucosamine
C₆H₁₃NO₅





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

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

- En relación a la farmacocinética, la glucosamina es administrada vía oral aunque también se ha estudiado la aplicación parenteral. La biodisponibilidad oral es del 26%. Aunque la vida media de la glucosamina en suero es bastante corta, datos en animales sugieren que ésta difunde rápidamente hacia el interior de los tejidos y podría alcanzar una vida media hasta de 28 horas.^{15,19}
- Aunque la mayoría de estudios clínicos utilizan la posología de 3 veces al día, también sería posible administrarlo en menor número de dosis.^{15,19}
- Glucosamina 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.¹⁹
- Glucosamina Sulfato 750mg es un suplemento nutricional no considerado 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 Mayo del 2007, el producto dietético: Glucosamina Sulfato 750mg tabletas para administración oral cuenta con un (1) registro sanitario vigente.²⁰

EFICACIA

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional se encontró escasa información sobre la eficacia del principio activo glucosamina sulfato de 750mg, presentación en tabletas 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 la disminución del espacio articular.²¹
- Dicha revisión incluyó 1775 pacientes de 15 estudios publicados entre 1980 y el 2002. 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.²¹
- Al evaluar dichos estudios, encontramos que Reginster et al,²² en su publicación "Efectos a largo plazo de glucosamina sulfato en la progresión de osteoartritis: Estudio randomizado, placebo-control" encuentra que hubo mayor disminución del espacio articular en aquellas pacientes tratadas con el placebo en comparación con las que usaron glucosamina. Sin embargo, la población estudiada que completó los 3 años de estudio fue de 71 en cada grupo expuesto.



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

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

- En la publicación "Uso de glucosamina sulfato y el retardo en la progresión de osteoartritis: Estudio a 3 años, doble ciego, randomizado, placebo-control" de Pavelka et al,²³ también encuentra que hubo mayor disminución del espacio articular en aquellas pacientes tratadas con el placebo en comparación con las que usaron glucosamina. En dicho estudio 66 pacientes finalizaron el tratamiento de 3 años. Ambos investigadores sugieren mejores estudios para afirmar que dichos tratamientos puedan modificar la progresión de la osteoartritis.
- 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.⁵
- En relación al dolor, los estudios clínicos incluidos en este Meta-análisis mostraron que el dolor mejoraba en la misma medida cuando las personas recibían glucosamina o comprimidos falsos. En relación a la función, los resultados mostraron que la glucosamina mejoraba la función en mayor medida que los comprimidos falsos cuando se medía mediante un tipo de escala, pero mejoraba en la misma medida que los comprimidos falsos cuando se medía con otra escala.⁵
- 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 no disminuyó el dolor en forma efectiva en el grupo de pacientes con osteoartritis de rodilla.^{17,24}
- Dicho estudio incluyó 1583 pacientes distribuidos en 5 grupos equitativos, con 317 que concluyeron el brazo de tratamiento con glucosamina. 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 para glucosamina fue de 500mg vía oral tres veces al día. Los resultados se evaluaron luego de 24 semanas según la escala funcional WOMAC.²⁴
- Según el estudio randomizado, doble ciego y multicéntrico GUIDE (Estudio de Eficacia de Glucosamina una vez al día), publicado en febrero 2007, se llegó a la conclusión que la dosis de 1500mg dosis única diaria es más efectiva que el placebo en el tratamiento de los síntomas de la osteoartritis de rodilla.²⁵
- Dicho estudio incluyó 318 pacientes distribuidos en 3 grupos equitativos, con 78 que concluyeron el brazo de tratamiento con glucosamina. Fue llevado a cabo en España y Portugal y auspiciado por la industria farmacéutica. El régimen de tratamiento para glucosamina fue de 1500mg vía oral una vez al día. Los resultados se evaluaron luego de 6 meses según la escala funcional WOMAC y Lequesne.²⁵



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

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

SEGURIDAD

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional se encontró escasa información sobre la seguridad del principio activo glucosamina sulfato de 750mg, presentación en tabletas 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) confirmando la seguridad en la administración de glucosamina.²¹
- 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 2004.⁵
- 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 recibido, en este caso a la administración de glucosamina sólo. No se presentaron efectos serios gastrointestinales ni muertes. En general, los efectos adversos fueron leves y su distribución homogénea entre los diferentes grupos.²⁴
- Según el estudio randomizado, doble ciego y multicéntrico GUIDE (Estudio de Eficacia de Glucosamina una vez al día), publicado en febrero 2007, el número de efectos adversos reportados durante el tratamiento fueron similares en todos los grupos evaluados. Se produjeron 95 efectos adversos con glucosamina versus 89 por la administración del placebo.²⁵

COSTOS

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

Medicamento	Costo/unidad S/.
Glucosamina Sulfato 750mg tab.	1,80
Ibuprofeno 400mg tab ²⁶	0,04
Naproxeno 500mg tab ²⁶	0,20
Omeprazol 20mg tab ²⁶	0,12



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

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

- 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 Sulfato 1500mg al día	3,60	108,0	648,0
Ibuprofeno 600-800mg tid ⁴	0,24	7,2	43,2
Naproxeno 500mg tab. bid. ⁴	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 100 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 500 nuevos soles en todos los casos.
- 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 Sulfato 1500mg al día	3,60	108,0	30
Ibuprofeno 600-800mg tid	0,24	7,2	450
Naproxeno 500mg tab. bid.	0,40	12,0	270
Ibuprofeno 400mg tab. tid. + Omeprazol 20mg tab. bid.*	0,36	10,8	300
Naproxeno 500mg tab. bid + Omeprazol 20mg tab. bid.*	0,64	19,2	168

- Al analizar la tabla anterior se encuentra que el presupuesto de un mes del tratamiento propuesto puede abarcar más de 200 días necesarios de tratamiento utilizando los medicamentos alternativos.



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

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

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 es considerado un suplemento nutricional por lo que no es regulado 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.
- Glucosamina 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.
- Glucosamina Sulfato 750mg es un suplemento nutricional no considerado en la 15ª 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 Mayo del 2007, el producto dietético activo cuenta con un (1) registro sanitario vigente.
- Al momento de realizar el presente informe técnico, la evidencia científica disponible considera que no se ha podido establecer la eficacia y seguridad de la glucosamina sulfato 750mg tabletas, para administración oral, en el tratamiento de osteoartritis.
- En el análisis para determinar si el beneficio terapéutico justifica el costo adicional en el uso de glucosamina sulfato, se observa que dicho tratamiento sería notablemente superior a los tratamientos alternativos que utilizan medicamentos 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 Sulfato 750mg tabletas, 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>



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

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

3. World Health Organization 2007. WHO Essential Drug List N° 15. Medicamentos esenciales 15th edición. (marzo 2007)
4. Felson D. Osteoarthritis of the Knee. N Engl J Med 2006; 354: 841-8.
5. 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.
6. 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
7. Liang M, Larsen M, Thomson M, et al. Costs and outcomes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Arthr and Rheum 1984;27(5):522-9.
8. 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
9. Creamer P, Hochberg M. Osteoarthritis. Lancet 1997;350:503-8
10. Felson D. Nonmedicinal therapies for osteoarthritis. Bull Rheum Dis 1998;47(2):1-7.
11. Novey D. Osteoarthritis: supplements and other alternative modalities. Prim Care Clin Office Pract 29 (2002) 263-277.
12. Towheed TE, Published meta-analyses of pharmacological therapies for osteoarthritis. Osteoarth Cartil 2002;10(11):836-47.
13. Garner S et al. Celecoxib for rheumatoid arthritis. In: Cochrane Database of Systematic Reviews, 4,2002. New York CD003831.
14. Lozada C, Altman R. Chondroprotection in osteoarthritis. Bull Rheum Dis 1997;46:5-7.
15. Gold Estándar Inc 2007. www.clinicalpharmacology.com. Mdconsult
16. Morelli V, Naquin C, Weaver V. Alternative Therapies for Traditional Disease States: Osteoarthritis. Am Fam Physician 2003;67:339-44.
17. Hochberg M. Nutritional Supplements for Knee Osteoarthritis - Still No Resolution. N Engl J Med 2006; 354: 858-60.
18. Bassleer C, Henrotin Y, Franchimont P. In-vitro evaluation of drugs proposed as chondroprotective agents. Int J Tissue React 1992;14:231-41
19. Drug Dex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en Enero del 2007.
20. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
21. 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.
22. Reginster J et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2001;357:251-56.
23. 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.



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

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

24. Clegg D. et al. Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 795-808
25. 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.
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
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.



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

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

41. Epling J. FPIN's Clinical Inquiries. Glucosamine and Chodroitin 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.

Lima, 31 de Mayo del 2007

SVL/PCJ/pcj