



ORIGINAL

Impacto del gasto farmacológico de la artrosis de rodilla en un centro de salud de atención primaria

J.C. Vidal-Lorenzo^{a,*} y M. Acasuso-Díaz^b

^a Medicina de Familia, Centro de Salud San Xosé, A Coruña, España

^b Reumatología, Centro de Salud San Xosé, A Coruña, España

Recibido el 1 de marzo de 2011; aceptado el 8 de septiembre de 2011

Disponible en Internet el 21 de diciembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Gasto farmacológico;
Artrosis de rodilla;
Atención primaria
de salud

Resumen

Objetivos: Establecer el gasto farmacológico generado por la gonartrosis (GN) en un centro de salud urbano de atención primaria, así como los principales fármacos usados en su tratamiento y su contribución al gasto total de cada grupo estudiado.

Pacientes y método: Estudio descriptivo transversal sobre una muestra de 188 pacientes diagnosticados de gonartrosis.

Se contabilizaron los envases consumidos durante un año de los distintos fármacos asignados a cada paciente. Se halló la media de coste de cada especialidad y se calculó el total anual. Se halló el cociente entre el gasto total y el número de pacientes, obteniéndose el gasto paciente/año.

Resultados: Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) fueron los fármacos más recetados y los que más gasto generaron. Los *symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis* (SYSADOA) fueron los segundos en frecuencia y en gasto. El paracetamol ocupó tercer lugar. Los tratamientos tópicos, «otros analgésicos» y los inhibidores de la bomba de protones (IBP) supusieron un gasto mucho menor. El gasto total farmacológico por paciente y año fue de 151,6 € (DE: ± 101,9).

Conclusiones: El gasto farmacéutico en la gonartrosis contribuye al aumento del coste de los recursos sanitarios en atención primaria. El coste farmacológico total por paciente y año fue de 151,60 €. La prescripción de los AINE en nuestro centro es la mayor contribución del gasto por fármacos en el tratamiento de la gonartrosis.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SEMERGEN. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlosvidalor@mundo-r.com (J.C. Vidal-Lorenzo).

KEYWORDS

Drug costs;
Osteoarthritis of
the knee;
Primary health care

Pharmacological cost impact of the osteoarthritis of the knee in a primary care health centre**Abstract**

Objective: To establish the pharmacological cost incurred by an urban Primary Health Care centre for treating osteoarthritis (OA) of the knee, including the main drugs used in its treatment and its contribution to the total cost of each group studied.

Patients and methods: A cross-sectional, descriptive study of 188 patients diagnosed with OA of the knee.

After counting the total number of pre-packaged pharmaceutical products assigned to each patient over one year, the average cost of each product was calculated. The ratio between the total cost and the total number of patients was then calculated, which gave the cost per patient per year.

Results: NSAIDs (non-steroids anti-inflammatory drugs) were the most frequently prescribed. SYSADOAs (symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis) rated second in both frequency and cost. Acetaminophen rated third. Topical treatments, 'other analgesics' and proton pump inhibitors (PPIs), cost much less. The total pharmacological cost per patient per year thus amounted to 151.6 € (SD: $\pm 101,9$).

Conclusions: The pharmacological cost for treatment of osteoarthritis of the knee incurs an increase in cost of health resources in Primary Care. The total pharmacological cost per patient per year was 151.60 €. In our centre, NSAIDs account for most of the pharmacological costs in the treatment of osteoarthritis of the knee.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SEMERGEN. All rights reserved.

Introducción

La causa más frecuente de rodilla dolorosa a partir de los 50 años es la gonartrosis (GN), cuyos principales factores responsables son la genética, la longevidad y la obesidad^{1,2}. Desde el punto de vista clínico se presenta con síntomas de dolor, restricción funcional y deformidad, con la consiguiente aparición de atrofia y debilidad muscular, fenómenos que conducen con el tiempo a la aparición de incapacidad. Estudios previos inciden en que son precisamente estos síntomas los responsables de que se destine una gran parte de los recursos sanitarios a su tratamiento, tanto de tipo farmacológico^{3,4} como no farmacológico⁵⁻⁷ (fisioterapéutico y rehabilitador), en espera de que los avances científicos en biología molecular (proteómica y genómica)⁸ sobre la regeneración del cartílago articular nos permitan atajar el problema en su origen y poder prescindir de los cuidados de tipo paliativo. Estudios epidemiológicos de ámbito nacional como el EPISER (2001) abordan el tema del gasto farmacológico de la GN en un contexto más global, sin embargo, no encontramos estudios recientes similares de comunidades autónomas en donde se aborde específicamente este problema. Las últimas directrices de la⁹ Osteoarthritis Research Society International (OARSI) 2007-2008 ponen de manifiesto la preocupación que existe en los países de nuestro entorno para buscar el consenso y recomendaciones entre los tratamientos más adecuados para la artrosis de rodilla, ya que ciertos estudios epidemiológicos como el National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I), «Epidemiologic followup study», o el Framingham Osteoarthritis Study 1991-1994 cifran la prevalencia general de esta enfermedad en un 20-30% en los mayores de 65-70 años. Como la GN comienza a ser cada vez más un preocupante problema de salud pública por

su elevada prevalencia y dado que los recursos disponibles resultan limitados, sería necesario diseñar estrategias para una gestión más eficiente de los mismos. En este sentido, conocer a fondo la contribución al gasto que las enfermedades crónicas representan (en nuestro caso la GN), ayudaría de forma más eficaz a la gestión y redistribución de los recursos disponibles, como por ejemplo la potenciación del uso de fármacos genéricos, o el uso de AINE clásicos (más baratos) frente a AINE de última generación (más caros). Como los estudios realizados en atención primaria sobre la influencia económica que supone el uso de fármacos para el alivio de la artrosis de rodilla es escaso, el objetivo principal del presente estudio será establecer el gasto farmacológico generado por la GN en un centro de salud urbano de atención primaria, y como objetivos secundarios describir los principales fármacos usados en su tratamiento y la contribución al gasto total de cada grupo estudiado.

Pacientes y métodos

Estudio descriptivo transversal realizado en un centro de atención primaria urbano, desde enero a diciembre del año 2008. Se aseguró el anonimato y confidencialidad de todos los participantes en el estudio, siendo la información compartida únicamente por los integrantes del mismo. Sobre una base poblacional de 1.474 individuos de ambos sexos mayores de 40 años, solicitamos a los servicios centrales de soporte informático del SERGAS, un listado de todos los pacientes que figuraran con el código CIAP 2 «L-90», obteniéndose en total 188 pacientes con diagnóstico de artrosis de rodilla según los criterios del American College of Rheumatology (ACR) (tabla 1). Para un nivel de confianza del 95%, el tamaño muestral usado se correspondería con un índice de seguridad de 4. Para el cálculo de la prevalencia, por

Tabla 1 Criterios del American College of Rheumatology para la clasificación de la gonartrosis^a

Criterios para la clasificación y publicación de la osteoartritis del ACR (1991) Criterios para la clasificación de Artrosis (OA) de Rodilla

Clínicos y laboratorio	Clínicos y radiológicos	Clínicos
<i>Dolor de rodilla + al menos 5 de 9</i>	<i>Dolor de rodilla + osteofitos</i>	<i>Dolor de rodilla + al menos 3 de 6</i>
<i>Y al menos 1 de 3</i>		
Edad > 50 años		Edad > 50 años
Rigidez < 30 min	Edad > 50 años	Rigidez < 30 min
Crujidos	Rigidez < 30 min	Crujidos
Sensibilidad ósea	Crujidos	Sensibilidad ósea
Crecimiento óseo		Crecimiento óseo
Calor local ausente		Calor local ausente
VSG < 40 mm hora		
FR-Látex < 1/40		
Líquido sinovial (LS típico de GN)		
92% sensibilidad	91% sensibilidad	95% sensibilidad
75% especificidad	86% especificidad	69% especificidad

FR-Látex: factor reumatoide latex; LS-GN: líquido sinovial típico de gonartrosis: claro, viscoso o leucocitos < 2000 mm³; VSG. velocidad de sedimentación globular (Westergreen).

^a El ACR elige criterios clínicos o clínico-radiológicos para la clasificación de la gonartrosis, pero solo son criterios de clasificación diagnóstica para estudios epidemiológicos (no deben de utilizarse para el diagnóstico clínico de la enfermedad).

ser la muestra «N» de ámbito poblacional, no se precisó de inferencia estadística y su resultado es el que se obtuvo del cociente entre la muestra (n=188) y el total poblacional (N=1.474).

Se contabilizaron el total de envases consumidos durante un año de las distintas especialidades farmacéuticas prescritas a cada uno de los pacientes con GN: analgésicos del tipo paracetamol en la dosis de 1 g y «otros analgésicos» (metamizol y derivados agonistas opiáceos como tramadol, fentanilo y buprenorfina), antiinflamatorios orales y tópicos, *symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis* (SYSADOA) o fármacos de acción lenta para el tratamiento de la artrosis y, por último, los gastroprotectores del tipo inhibidores de la bomba de protones (IBP) como el omeprazol. Se halló la media de coste de cada especialidad y se calculó el montante bruto anual. Luego se calculó el cociente entre el total del gasto y el total de pacientes, obteniéndose el gasto por paciente y año.

Se excluyeron los tratamientos especializados como infiltraciones con corticoides y ácido hialurónico (SYSADOA intraarticular), tratamientos de tipo protésico, tratamientos no farmacológicos como la fisioterapia y los derivados de la fisioterapia y rehabilitación.

Resultados

La edad media de los 188 pacientes fue de 69,22 años (DE $\pm$ 9,29), siendo los mayores de 70 años el 75% del total. El 78% (IC 95%: 70,3-85,97) de la muestra eran mujeres y el 22% hombres (IC 95%: 17,56-34,44) en relación de 3,5:1, siendo la prevalencia general hallada del 12,75%. La afectación de las rodillas era bilateral en el 67% de los casos (IC 95%: 57,96-76,04), únicamente estaba afectada la rodilla derecha en el 18% (IC 95%: 10,61-25,39) y la izquierda en el 15% restante (IC 95%: 8,13-21,87). El 89,19% (IC 95%: 83,29-95,09) de los pacientes presentaba un IMC > 25, teniendo la

mitad de estos (50,5%) un IMC > 30. Un 42% de los pacientes tenía artrosis en otras localizaciones, y un 52% presentaban uno o varios factores de riesgo cardiovascular (FRCV): HTA (46,9%), dislipidemia (37,5%) y diabetes mellitus tipo 2 (15,6%). El tratamiento fue indicado en el 92% de los casos por el médico de atención primaria y en el 8% restante fue tratamiento inducido por otros médicos. Un 12% de pacientes relataron efectos adversos, de los cuales los más frecuentes (88%) fueron de tipo gastrointestinal, sobre todo dispepsia o malestar gástrico en relación con la ingesta de AINE clásico sin protector. Un 7,5% refirió mareos con el uso de opiáceos y un 4,5% otros síntomas como prurito o urticaria, independientemente del fármaco utilizado.

Los fármacos más pautados fueron los AINE: 36% (IC 95%: 26,77-45,23); seguidos por los SYSADOA: 17% (IC 95%: 9,77-24,23); el paracetamol de 1 g: 14% (IC 95%: 7,33-20,67); los tratamientos tópicos: 13% (IC 95%: 6,53-19,47), «otros analgésicos» como metamizol, agonistas opiáceos y tramadol: 10% (IC 95%: 4,23-15,77); y los IBP usados como gastroprotectores otro 10% (IC 95%: 4,23-15,77) (fig. 1). De todos los AINE los más recetados fueron los arilacéticos (diclofenaco y aceclofenaco): 72% (IC 95%: 63,36-80,64) y entre los SYSADOA el sulfato de glucosamina (SG) se pautó a un 65% (IC 95%: 55,83-74,17), el condroitín sulfato (CS) a un 21% (IC 95%: 13,17-28,83) y la diacereína (DR) a un 14% (IC 95%: 7,33-20,67).

Por grupos terapéuticos, el mayor gasto correspondió a los AINE: 53 €/paciente/año, que representan el 35% del gasto total (IC 95%: 25,83-44,14), seguidos por los SYSADOA: 40,5 €/paciente/año, que representan el 27% (IC 95%: 18,46-35,54). El 60% (IC 95%: 50,58-69,42) del gasto generado por los SYSADOA fue debido al sulfato de glucosamina. «Otros analgésicos» (metamizol, tramadol y agonistas opiáceos): 28,6 €/paciente/año que representan el 18% (IC 95%: 10,61-25,39). De este 18%, el 4,5% del gasto correspondería al metamizol y el 95,5% a los derivados opiáceos;

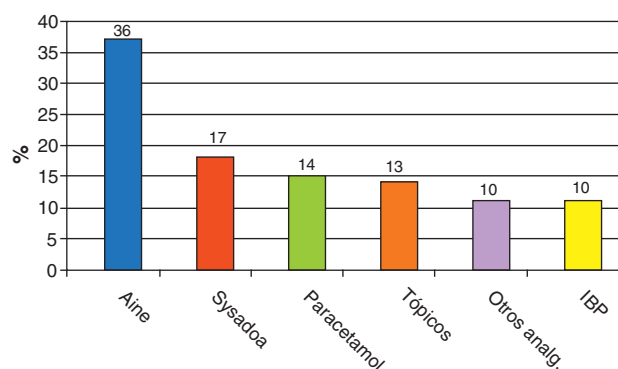


Figura 1 Representan los fármacos más usados en la gonartrosis en atención primaria: AINE: antiinflamatorio no esteroideo; IBP: inhibidores de la bomba de protones: omeprazol, pantoprazol; Otros analgésicos: metamizol, tramadol, fentanilo, buprenorfina; SYSADOA: *symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis*, o fármacos de acción lenta para el tratamiento de la artrosis; Tópicos: cremas y geles antiinflamatorios, incluida la capsicina.

el paracetamol de 1 g: 12 €/paciente/año que representan el 8% (IC 95%: 2,78-13,22); y los tratamientos tópicos e IBP: 9 y 8,5 €/paciente/año, respectivamente, representando un 6% cada uno (IC 95%: 1,43-10,57) (fig. 2). El 64% del gasto generado por los AINE fue debido al subgrupo de los COXIB (celecoxib, etoricoxib) o inhibidores selectivos del enzima COX-2, a pesar de representar únicamente el 18% (IC 95%: 10,61-25,39) del total de los AINE pautados.

El gasto total farmacológico por paciente y año fue de 151,6 € (DE: $\pm 101,9$).

Discusión

El tratamiento de la artrosis en general y de la GN en particular debe ser flexible, individualizado e ir encaminado al alivio del dolor, a la mejora de la capacidad funcional, y a ser posible a retrasar la evolución de la enfermedad. Para ello se ha de intentar comenzar siempre con medidas no farmacológicas, principalmente la educación sanitaria y el ejercicio. Cuando estas medidas fallan o no son suficientes se han de combinar con el tratamiento farmacológico. En este sentido,

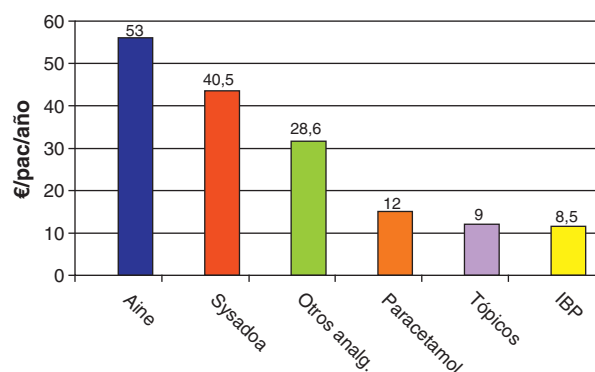


Figura 2 Representa el gasto farmacológico por grupos terapéuticos.

€/P/A: euros/paciente/año.

el paracetamol en dosis de 1 g se recomienda como fármaco de primera elección por la mayoría de las guías de práctica clínica¹⁰⁻¹², por razones basadas sobre todo en su seguridad y en una buena relación coste-beneficio, sin embargo en el trabajo que nos ocupa, el uso del paracetamol presenta el tercer lugar en frecuencia, después de los AINE y SYSADOA.

Los AINE son una buena alternativa terapéutica cuando ha fracasado el paracetamol o bien cuando predominan los signos inflamatorios. El diclofenaco y el aceclofenaco fueron los AINE más usados en nuestro estudio, aunque más de la mitad del gasto total por AINE se debió al uso de los COXIB. En algunos estudios realizados sobre el uso apropiado de los AINE en Reumatología^{13,14}, se afirma que no se puede recomendar en función de la eficacia clínica ningún AINE sobre otro, siendo la eficacia de los AINE tradicionales semejante a la de los COXIB, y los AINE clásicos asociados a omeprazol presentan un perfil de seguridad similar a los COXIB y una mejor relación coste-beneficio. Aunque los IBP son los fármacos de elección en la prevención de lesiones gástricas por AINE, ésta no debería realizarse de forma rutinaria, sino en función de la presencia o no de factores de riesgo como la edad mayor de 60 años o la historia ulcerosa previa, entre otros. En este sentido, el 10% que estos fármacos representan en nuestro estudio quizás se quede corto con relación al considerable volumen de AINE pautados. Los AINE tópicos son eficaces para reducir el dolor y la disfunción articular en los pacientes con GN, según se constata en alguno de estudios revisados¹⁵. Se suelen utilizar en monoterapia en caso de dolor leve, aunque lo más frecuente es que se usen como adyuvantes de tratamientos orales o parenterales. En nuestro estudio suponen únicamente un 6% del gasto total.

Cuando los AINE están contraindicados, resultan inefectivos o son mal tolerados, el uso de los derivados opiáceos son alternativas válidas, y en este sentido, aunque comprobamos que su prescripción es baja, representan un significativo 17% del gasto total.

Los SYSADOA son fármacos que se caracterizan por tener una acción sintomática lenta, un efecto analgésico remanente y que carecen de los efectos adversos de los AINE. En nuestro estudio representan un 27% del gasto total por fármacos, cifra que parece relativamente elevada si consideramos las controversias que existen sobre su eficacia¹⁶⁻¹⁹. En las revisiones bibliográficas efectuadas no encontramos estudios sobre la tendencia de su prescripción en otros países ni tampoco sobre el porcentaje de gasto que éstos representan a nivel de la atención primaria.

En un estudio italiano²⁰ sobre el coste del consumo de recursos sanitarios en el tratamiento de la GN, el gasto por fármacos fue de 61 €/paciente/año, cifra que en nuestro estudio ascendió a 151,6 €/paciente/año. Esta significativa diferencia nos aboca a preguntarnos si en nuestro medio para tratar este tipo de trastorno consumimos muchos más fármacos, pautamos medicamentos más caros (AINE de tipo COXIB o SYSADOA), o bien realizamos ambas prácticas de forma simultánea.

Comparando los resultados obtenidos en este estudio con los de la primera parte del presente trabajo²¹, se observa que la GN generó un gasto total en atención primaria por consultas, analíticas, radiografías e incapacidad laboral de 800,92 €/paciente/año, mientras que al gasto farmacológico le correspondió 151 €/paciente/año, lo que representa el 16% del gasto total por todos los conceptos. Con estos

datos podemos afirmar que el coste promedio en atención primaria de un paciente diagnosticado de GN rondaría aproximadamente los 952 € anuales. Consideramos que la principal limitación de nuestro estudio se deriva de la prescripción manual (recetas hechas a mano). El cálculo del gasto se realizó por la prescripción de la receta electrónica (C.S. informatizado), por lo que ignoramos si hubo alguna parte del gasto canalizado fuera del registro informático por los médicos de nuestro centro, ya que las posibles recetas realizadas de forma manual no constan en la historia clínica informatizada. Además, ciertas prescripciones realizadas por especialistas en traumatología o reumatología, bien procedentes de la seguridad social o de la medicina privada son realizadas en formato de receta clásica (en papel), siendo el médico de familia quien se encarga de pasar dichas prescripciones al formato de receta electrónica. Por este motivo es difícil de saber con exactitud el porcentaje que corresponde a la prescripción inducida. En cualquier caso, pudiera ser más alta que el 8% mencionado en el apartado de resultados.

Con el objeto de optimizar la gestión de nuestros recursos, considerando los excesivos gastos generales atribuidos a la GN en atención primaria y a los farmacológicos en particular, sería conveniente que realizásemos un uso más racional de las directrices que nos proporcionan las guías clínicas a la hora de prescribir los fármacos más adecuados en nuestra práctica diaria para tratar esta enfermedad.

Conclusiones

El gasto farmacéutico en la GN contribuye al aumento del coste de los recursos sanitarios en atención primaria. El coste farmacológico total por paciente y año fue de 151,60 €. La prescripción de los AINE en nuestro centro es la mayor contribución del gasto por fármacos en el tratamiento de la GN.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Lohmander LS, Gerhardsson de Verdier M, Roloff J, Nilsson PM, Engström G. Incidence of severe knee and hip osteoarthritis in relation to different measures of body mass: a population-based prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:490–6.
- Ismail AI, Al-Abdulwahab AH, Al-Mulhim AS. Osteoarthritis of knees and obesity in Eastern Saudi Arabia Saudi. *Med J.* 2006;27:1742–4.
- Scholtissen S, Bruyère O, Neuprez A, Severens JL, Herrero-Beaumont G, Rovatiil, et al. Glucosamine sulphate in the treatment of knee osteoarthritis: cost-effectiveness comparison with paracetamol. *Int J Clin Pract.* 2010;64:756–62.
- Black C, Clar C, Henderson R, Mac Eachern C, McNamee P, Quayyum Z, et al. The clinical effectiveness of glucosamine and chondroitin supplements in slowing or arresting progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2009;13:1–148.
- Yildirim N, Filiz Ulusoy M, Bodur H. The effect of heat application on pain, stiffness, physical function and quality of life in patients with knee osteoarthritis. *J Clin Nurs.* 2010;19:1113–20.
- Fitzgerald GK, Piva SR, Gil AB, Wisniewski SR, Oddis CV, Irrgang JJ. Agility and perturbation training techniques in exercise therapy for reducing pain and improving function in people with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *Phys Ther.* 2011;91:452–69.
- Tascioglu F, Kuzgun S, Armagan O, Ogutler G. Short-term effectiveness of ultrasound therapy in knee osteoarthritis. *J Int Med Res.* 2010;38:1233–42.
- Ruiz-Romero C, López-Armada MJ, Blanco FJ. Mitochondrial proteomic characterization of human normal articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14:507–18.
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al., OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007;15:981–1000.
- Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1145–55.
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al., OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16:137–62.
- DeHaan MN, Guzman J, Bayley MT, Bell MJ. Knee osteoarthritis clinical practice guidelines - how are we doing? *J Rheumatol.* 2007;34:2099–105.
- Bori Segura G, Hernandez Cruz B, Gobbo M, Lanás Arbeloa A, Salazar Páramo M, Terán Estrada L. Uso apropiado de los antiinflamatorios no esteroideos en Reumatología: documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin.* 2009;5:3–12.
- Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2008;12:1–278.
- Baraf HS, Gloth FM, Barthel HR, Gold MS, Altman RD. Safety and efficacy of topical diclofenac sodium gel for knee osteoarthritis in elderly and younger patients: pooled data from three randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre trials. *Drugs Aging.* 2011;28:27–40.

16. Isasi Zaragoza C, Alcaraz Borrajo M, Sanz Sanz J. Fármacos de acción lenta para el tratamiento de la artrosis. Información terapéutica del SNS. 2004;28:145-50.
17. Uebelhart D. Clinical review of chondroitin sulfate in osteoarthritis. Osteoarthr Cartilage. 2008;16:19-21.
18. Magrans-Courtney T, Wilborn C, Rasmussen C, Ferreira M, Greenwood L, Campbell B, et al. Effects of diet type and supplementation of glucosamine, chondroitin, and MSM on body composition, functional status, and markers of health in women with knee osteoarthritis initiating a resistance-based exercise and weight loss program. J Int Soc Sports Nutr. 2011; 8:8.
19. Bruyère O. Large review finds no clinically important effect of glucosamine or chondroitin on pain in people with osteoarthritis of the knee or hip but results are questionable and likely due to heterogeneity. Evid Based Med. 2011;16: 52-3.
20. Leardini G, Salaffi F, Caporali R, Canesi B, Rovati L, Montanelli R, Italian Group for Study of the Costs of Arthritis. Direct and indirect costs of osteoarthritis of the knee. Clin Exp Rheumatol. 2004;22:699-706.
21. Vidal Lorenzo JC, Acasuso Diaz M. Gonartrosis: impacto económico en atención primaria. Semergen. 2010;36:536-9.