

# Aproximación al impacto presupuestario y sanitario de la prescripción de condroitín sulfato en el tratamiento de la artrosis de rodilla y manos en comparación con los antiinflamatorios no esteroideos en Cataluña

Carlos Rubio-Terrés<sup>1</sup> · Darío Rubio-Rodríguez<sup>1</sup> · Ingrid Möller<sup>2</sup>

© Springer International Publishing Switzerland 2017

**Resumen** *Objetivo* Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) aumentan el riesgo vascular y gastrointestinal. Estos riesgos no se han descrito con condroitín sulfato (CS). El objetivo del estudio fue evaluar el impacto económico del tratamiento de la artrosis de rodilla y manos con CS en comparación con los AINE desde la perspectiva del sistema público de salud en Cataluña.

*Métodos* Se desarrolló un modelo económico de base poblacional para estimar el impacto sanitario y presupuestario de la prescripción de CS, por la evitación de efectos adversos gastrointestinales (EAGI) y acontecimientos isquémicos coronarios (AIC) asociados a los AINE. Las probabilidades anuales de efectos adversos se obtuvieron de una revisión sistemática. Los costes directos sanitarios (€ de 2015) incluidos fueron los de adquisición de los medicamentos y del manejo de los EAGI y AIC. Se hicieron análisis de sensibilidad determinísticos con los valores extremos de todas las variables poblacionales.

*Resultados* Se estima que en Cataluña se tratan anualmente 300.862 y 67.904 pacientes con artrosis con AINE y CS, respectivamente, con un coste de 10,5 y 7,6 millones de euros. El tratamiento de 67.904 pacientes con artrosis con CS en lugar de AINE evitaría anualmente 18.103 episodios leves-moderados y 611 graves de EAGI, así como 34 AIC asociados a los AINE. El ahorro anual por evitar dichos episodios de EAGI y AIC se estima en 5,8 millones de euros y 463.000 €, respectivamente. Los análisis de sensibilidad confirmaron la consistencia de los resultados.

*Conclusiones* El tratamiento de la artrosis con condroitín sulfato podría reducir los costes sanitarios del sistema

público de salud, debido a la disminución de la tasa de efectos adversos gastrointestinales y cardiovasculares en comparación con los AINE.

**Palabras clave** Artrosis · Condroitín sulfato · Impacto presupuestario

**Abstract** *Objective* Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) increase vascular and gastrointestinal risks. These risks have not been described with chondroitin sulphate (CS). This study aims to evaluate the economic impact of knee and hands osteoarthritis (OA) treatment with CS versus NSAIDs for the Public Healthcare System in Catalonia. *Methods* A population-based economic model was developed to estimate the health and economic impact of CS prescription due to the avoidance of gastrointestinal adverse events (GIAE) and coronary ischemic events (CIE) associated with NSAIDs. The annual probabilities of suffering GIAE and CIE with CS and NSAIDs were obtained from a systematic review. Direct healthcare costs (€ 2015) included drug acquisition, GIAE and CIE management. Deterministic sensitivity analyses of the extreme values of all population variables were undertaken.

*Results* It is estimated that each year 300,862 and 67,904 OA patients are treated with NSAIDs and CS, respectively, in Catalonia with a cost of 10.5 and 7.6 million euros. The treatment of 67,904 OA patients with CS instead NSAIDs would prevent annually 18,103 mild-moderate and 611 severe episodes of NSAID-related GIAE and 34 CIE episodes. The annual savings by avoiding GIAE and CIE episodes is estimated at 5.8 million euros and € 463,000, respectively. Sensitivity analyzes confirmed the robustness of the results. *Conclusions* OA treatment with chondroitin sulphate could reduce the health care costs for the Public Healthcare System due to the decreased rate of gastrointestinal and cardiovascular adverse events compared with NSAIDs.

✉ C. Rubio-Terrés  
[crubioterres@healthvalue.org](mailto:crubioterres@healthvalue.org)

<sup>1</sup> Health Value, Madrid, España

<sup>2</sup> Instituto Poal de Reumatología, Barcelona, España

**Keywords** Osteoarthritis · Chondroitin sulphate · Budget impact

## Introducción

Los objetivos del tratamiento de la artrosis son aliviar el dolor, mejorar la discapacidad física y retrasar en lo posible la progresión del daño estructural de las articulaciones afectadas. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son un tratamiento complementario en las fases sintomáticas de la artrosis. Es conocido que los AINE se asocian a efectos adversos clínicamente relevantes [1]. En concreto, los AINE se han relacionado con un considerable riesgo gastrointestinal y cardiovascular [2]. Estos efectos adversos de los AINE generan, además de la morbimortalidad asociada, una importante pérdida de calidad de vida en la población con artrosis [3, 4]. Además, tienen un relevante impacto económico según se puso de manifiesto en el estudio VECTRA [1]. Condroitín sulfato (CS) es un producto del metabolismo del cartílago y un necesario constituyente del mismo; su eficacia como tratamiento sintomático de la artrosis ha sido constatada por varios metanálisis de ensayos clínicos [5–10]. Una reciente revisión sistemática de *The Cochrane Collaboration* ha concluido que CS (combinado o no con glucosamina) es un tratamiento eficaz de la artrosis con una buena tolerabilidad [11]. En concreto, respecto a la seguridad, en los pacientes tratados con CS se observó un menor riesgo de acontecimientos adversos graves que en los pacientes controlados con placebo, con una *odds ratio* de 0,40 (IC 95%: 0,19 a 0,82) [11]. También se ha demostrado la acción de CS sobre la evolución de la artrosis [11–13].

El objetivo del estudio fue estimar el impacto sanitario y económico para el sistema público de salud en Cataluña (CatSalut) de la prescripción de CS en comparación con los AINE cuando se consideran los efectos adversos gastrointestinales (EAGI) y los acontecimientos isquémicos coronarios (AIC) en pacientes con artrosis de rodilla y manos.

## Métodos

### Esquema general del estudio

El impacto económico-sanitario de los EAGI se ha obtenido actualizando el estudio VECTRA [1], publicado en 2010, mediante un análisis *ad hoc* de la población de Cataluña y actualizando los costes a febrero de 2015.

El impacto económico-sanitario de los AIC se ha estimado a partir de un análisis del *Institut D'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol* [14].

## Perspectiva del análisis

El estudio se hizo desde la perspectiva de CatSalut, por tanto considerando únicamente los costes directos sanitarios.

## Definiciones

Se consideraron EAGI graves los grupos relacionados por el diagnóstico (GRD) 174 y 175 (hemorragia gastrointestinal con y sin complicaciones, respectivamente), 176 (úlceras pépticas con complicaciones), 180 y 181 (obstrucción gastrointestinal con y sin complicaciones, respectivamente). Se consideraron EAGI leves-moderados los no clasificados como graves [1].

Se consideraron AIC los GRD 121 y 122 (trastornos circulatorios con infarto agudo de miocardio, con y sin complicaciones mayores respectivamente y alta con vida), 123 (trastornos circulatorios con infarto agudo de miocardio, con exitus) y 140 (angina de pecho) [1].

## Población del estudio

La prevalencia de la artrosis (de rodilla y mano) en Cataluña se obtuvo del estudio EPISER de la Sociedad Española de Reumatología [15–17] (Tabla 1).

La población mayor de 20 años en Cataluña proyectada para el año 2015 se obtuvo de la base de datos del Instituto Nacional de Estadística [18] (Tabla 1).

El porcentaje de pacientes con artrosis que sigue un tratamiento farmacológico se tomó de un estudio de utilización de medicamentos en la artrosis en Cataluña [19]. El porcentaje de pacientes con artrosis que son tratados regular u ocasionalmente con AINE se obtuvo de la misma fuente [19] (Tabla 1). Se entendió un uso “regular” una ratio de posesión de medicamentos (RPM)  $\geq 50\%$  y un uso “ocasional” una RPM  $\geq 25\%$  [19]. A partir de estos datos se calculó el número de pacientes con artrosis (rodillas y manos) tratados con AINE en Cataluña [20] (Tabla 1). El número de pacientes tratados con CS se calculó igualmente a partir del estudio de Wilson y cols [19]. Según este estudio en el periodo de 2006–2010 en Cataluña se contabilizaron 184.690 pacientes con evaluación del RPM que fueron tratados con AINE y 41.684 pacientes con evaluación del RPM que fueron tratados con CS. Esta ratio se empleó para estimar el número de pacientes tratado anualmente con CS (Tabla 1).

Se hicieron análisis de sensibilidad a partir de los valores mínimos y máximos que se presentan en la Tabla 1.

## Costes del estudio

El estudio de impacto presupuestario se hizo para pacientes con artrosis de rodilla y manos, calculando el impacto económico de la prescripción actual de CS y comparándolo con

**Tabla 1** Estimación de la población del estudio en Cataluña

Cálculo de...	Ítem	Valor medio (mínimo-máximo)	Referencias
Prevalencia de la artrosis en Cataluña	Rodilla y mano	16,37% (14,10–18,64%)	[15–17]
Población mayor de 20 años (Cataluña)	Año 2015	5.866.591	[18]
N. estimado de pacientes con artrosis de rodilla, manos y columna (Cataluña)	Año 2015	960.361 (827.189–1.093.533)	Cálculo 1
Porcentaje de pacientes con artrosis que recibe tratamiento farmacológico	–	93,99% (93,86–94,11%)	[19]
Porcentaje de pacientes con artrosis que son tratados con AINE	–	33,33% (30,00–36,66%)	[19]
N. de pacientes con artrosis tratados con AINE	Año 2015	300.862 (232.905–377.322)	Cálculo 2
N. de pacientes con RPM tratados con AINE/condroitín sulfato <sup>a</sup>	2006–2010	184.690/41.684	[19]
N. de pacientes con artrosis tratados con condroitín sulfato	–	67.904	Cálculo 3

Cálculo 1:  $5.866.591 \times 16,37\% = 960.361$   
 Estimación del porcentaje de pacientes tratados con AINE: (26.605 usuarios “regulares” + 52.902 usuarios “ocasionales” de AINE)/238.536 (población total del estudio) = 33,3% (Wilson y cols. [19])  
 Cálculo 2:  $960.361 \times 93,99\% \times 33,33\% = 300.862$   
 Cálculo 3:  $300.862 \text{ pacientes con artrosis tratados con AINE} \times (41.684/184.690) = 67.904$

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; RPM: ratio de posesión de medicamentos

<sup>a</sup>No se prevé una modificación significativa de la cuota de mercado de condroitín sulfato en los tres próximos años

**Tabla 2** Costes directos sanitarios (euros de 2015)

Ítem	Coste	Referencias
Coste medio anual por paciente tratado con CS	111,60 €	[20] Cálculo 1
Coste medio anual por paciente tratado con AINE	35,09 €	[1, 21, 22, 24] Cálculo 1
Coste unitario de un EAGI leve-moderado	231 €	[1]
Coste unitario de un EAGI grave	2.748 €	[1]
Coste unitario de los AIC		
GRD 121: trastornos circulatorios con infarto agudo de miocardio y complicaciones mayores, alta con vida	8.499 €	[23]
GRD 122: trastornos circulatorios con infarto agudo de miocardio sin complicaciones mayores, alta con vida	5.367 €	[23]
GRD 123: trastornos circulatorios con infarto agudo de miocardio, exitus	11.501 €	[22, 23]
GRD 140: angina de pecho	2.697 €	[23]
Coste medio de los AIC	5.930,48 €	Cálculo 3

Cálculo 1:  $18,63 \text{ € (PVP de condroitín sulfato)}/60 \text{ cápsulas} = 0,31 \text{ € por cápsula}$ ;  $0,31 \text{ €} \times 2 \text{ cápsulas al día} = 0,62 \text{ € al día}$ ;  $0,62 \text{ €} \times 180 \text{ días (duración recomendada del tratamiento)} = 111,60 \text{ € anuales}$   
 Cálculo 2: véase la Tabla 3  
 Cálculo 3: promedio de los costes de los GRD 121, 122, 123 y 140

AIC: acontecimiento isquémico coronario; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CS: condroitín sulfato; EAGI: efecto adverso gastrointestinal; GRD: grupo relacionado por el diagnóstico

una situación hipotética en la que las actuales prescripciones de CS fueran sustituidas por prescripciones de AINE. En ambos casos se analizaron tres costes del tratamiento: (1) el coste de adquisición de los fármacos; (2) el coste de los EAGI; y (3) el coste de los AIC. Los costes unitarios se actualizaron a febrero de 2015.

En la Tabla 2 se explica cómo se calcularon los costes directos sanitarios incluidos en el modelo [1, 20–24]. El coste medio calculado por paciente tratado con AINE (35,09 €) y con CS (111,60 €), considerando 180 días de tratamiento

al año, se presenta en las Tablas 2 y 3 [1, 20–24]. El coste medio del tratamiento con AINE se calculó a partir de los datos reales del consumo de AINE de los pacientes del estudio VECTRA [1, 21]. Se trata de un estudio observacional retrospectivo que incluyó 530 pacientes españoles con artrosis en el que se recogieron el uso de recursos sanitarios, incluidos los consumidos por EAGI [1, 21]. En este estudio el AINE más utilizado fue el ibuprofeno (27,91%) (Tabla 3). Se explica a continuación, con un ejemplo, el cálculo del coste proporcional por paciente asociado al coste de ad-

**Tabla 3** Coste medio por paciente del tratamiento con los antiinflamatorios no esteroideos

AINE	Dosis/unidad (mg)	PVP	Coste/mg	Nº unidades	Dosis/día	Días tratamiento	N	Probabilidad de tratamiento	Coste relativo	Referencias
Ibuprofeno	600	1,89 €	0,00008 €	40	1.432	180	36	0,2791	5,67 €	[1, 21, 22, 24]
Diclofenaco	50	1,58 €	0,00079 €	40	123	180	23	0,1783	3,13 €	
Aceclofenaco	100	5,42 €	0,00136 €	40	255	180	20	0,1550	9,65 €	
Meloxicam	15	2,44 €	0,00813 €	20	15	180	11	0,0853	1,87 €	
Naproxeno	500	4,17 €	0,00021 €	40	950	180	10	0,0775	2,76 €	
Piroxicam	20	3,00 €	0,00749 €	20	20	180	10	0,0775	2,09 €	
Indometacina	75	2,40 €	0,00160 €	20	88	180	6	0,0465	1,18 €	
Dexketoprofeno	25	3,84 €	0,00768 €	20	60	180	5	0,0388	3,21 €	
Dexibuprofeno	400	8,36 €	0,00070 €	30	750	180	4	0,0310	2,92 €	
Ketotolaco	10	3,95 €	0,01975 €	20	20	180	2	0,0155	1,10 €	
Lornoxicam	8	10,85 €	0,04520 €	30	12	180	2	0,0155	1,51 €	
							129	1,0000		
								<i>Coste total</i>	35,09 €	

**Tabla 4** Frecuencia anual estimada de efectos adversos gastrointestinales y acontecimientos isquémicos coronarios con condroitín sulfato y antiinflamatorios no esteroideos

Ítem	CS	AINE	Episodios evitados
Episodios anuales de EAGI			
EAGI leves-moderados	435	18.538	18.103
EAGI graves	0	611	611
Episodios anuales de AIC	48	82	34

AIC: acontecimiento isquémico coronario; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CS: condroitín sulfato; EAGI: efecto adverso gastrointestinal

quisición de ibuprofeno (5,67 €): se obtuvo multiplicando el coste por miligramo (0,00008 €) por la dosis diaria promedio obtenida en VECTRA (1.432 mg) por 180 días de tratamiento y por la tasa de utilización de ibuprofeno observada en VECTRA (27,91% de los pacientes) (Tabla 3). El coste total por paciente se obtuvo sumando todos los costes proporcionales de los 11 AINE recogidos en el estudio.

Los costes unitarios de un EAGI leve-moderado (231 €) y de un EAGI grave (2.748 €) se obtuvieron del estudio VECTRA [1]. La probabilidad anual de padecer un EAGI leve-moderado (0,64% con CS; 27,30% con AINE) o grave (0% con CS; 0,90% con los AINE) se obtuvieron igualmente a partir del estudio VECTRA [1]. Estos datos se estimaron mediante una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados a doble ciego y otras revisiones sistemáticas previas y metanálisis, publicados en la literatura médica [5, 6], o publicadas por la *Food and Drug Administration* [25], la *Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment* [26] y el *National Institute for Clinical Excellence* [27].

El impacto económico de los AIC se calculó a partir de los precios públicos en Cataluña de los GRD 121, 122, 123

y 140 [23] conforme a la frecuencia observada en el estudio del *Institut D'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol* [14] (Tabla 2). De acuerdo con este estudio, la probabilidad de que un paciente con artrosis y tratado con AINE padezca un AIC sería del 0,120% (0,105–0,139%). En el caso del tratamiento con CS sería del 0,070% (0,063–0,077%) [14]. Estas estimaciones se calcularon considerando que los AINE aumentan el riesgo de EAGI únicamente en los pacientes con alto riesgo cardiovascular, según el estudio de De Abajo y cols. [28], y que estos pacientes son el 50% del total de pacientes con riesgo vascular, de acuerdo con el estudio de Cataluña ya mencionado [23]. El aumento del riesgo de ictus isquémico asociado a los AINE, no considerado en el presente estudio, también se ha puesto de manifiesto en otro estudio español recientemente publicado [29].

## Resultados

### Impacto sanitario

En la Tabla 4 se presentan los episodios estimados de EAGI leves-moderados y graves, así como los AIC que se produci-

**Tabla 5** Ahorro anual por la evitación de efectos adversos gastrointestinales y acontecimiento isquémico coronario con condroitín sulfato

Ítem	Medio	Mínimo <sup>a</sup>	Máximo <sup>a</sup>
Ahorro anual por evitación de EAGI	5.857.528 €	4.643.727 €	7.464.272 €
Ahorro anual por evitación de AIC	463.197 €	432.060 €	501.761 €
<i>Ahorro anual total por evitación de EAGI y AIC</i>	<i>6.320.725 €</i>	<i>5.075.788 €</i>	<i>7.966.033 €</i>

AIC: acontecimiento isquémico coronario; CS: condroitín sulfato; EAGI: efecto adverso gastrointestinal

<sup>a</sup>Valores mínimos y máximos de prevalencia de la artrosis, del porcentaje de pacientes con artrosis que recibe tratamiento farmacológico y del porcentaje de pacientes con artrosis que son tratados con AINE (Tabla 1)

rían anualmente con CS y los AINE en Cataluña. Los efectos secundarios evitados al año con el uso de CS en lugar de los AINE se calculan en 18.103 episodios leves-moderados y 611 graves de EAGI, así como 34 AIC.

### Impacto presupuestario

El ahorro anual por evitar dichos episodios de EAGI y AIC se estima en 5,8 millones de euros y 463.000 €, respectivamente (Tabla 5). El ahorro global sería, por tanto, de 6,3 millones de euros. Considerando los valores mínimos y máximos de prevalencia de la artrosis, del porcentaje de pacientes con artrosis que recibe tratamiento farmacológico y del porcentaje de pacientes con artrosis que son tratados con AINE (Tabla 1) el ahorro anual con CS oscilaría entre un mínimo de 5,1 y un máximo 7,9 millones de euros (Tabla 5). En consecuencia, el análisis de sensibilidad confirmó la consistencia del resultado medio.

### Discusión

De acuerdo con el presente estudio, el tratamiento de la artrosis con CS podría reducir los costes sanitarios del sistema público de salud en Cataluña, ya que con una eficacia sintomática similar presenta una disminución de la tasa de efectos adversos gastrointestinales y cardiovasculares en comparación con los AINE.

Dado que el estudio es un modelo económico, los datos poblacionales y de efectos adversos debieron obtenerse, respectivamente, de fuentes diversas (todas españolas) y metanálisis de ensayos clínicos. La principal debilidad metodológica del estudio se debe a la incertidumbre de los datos epidemiológicos. La prevalencia de artrosis en Cataluña se tomó de los datos del estudio EPISER [15–17], cuya recogida de datos se llevó a cabo entre los años 1998 y 1999. Debido a los cambios demográficos y sanitarios experimentados desde la realización de este estudio y su posible influencia en la carga de la enfermedad, la Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología (SER) está iniciando el proyecto EPISER 2016 [30]. En consecuencia,

es posible que los datos de prevalencia utilizados en el presente estudio se hayan modificado al cabo de 16 años. Por otra parte, los datos de EPISER no permiten discriminar los pacientes con artrosis de manos con o sin artrosis de rodilla concomitante, por lo que la prevalencia conjunta de rodilla y manos podría estar sobreestimada. Debe tenerse en cuenta, no obstante, que se realizaron análisis de sensibilidad mediante los límites inferiores y superiores de los IC 95% de los datos de prevalencia, por lo que las posibles incertidumbres de los datos epidemiológicos fueron debidamente consideradas.

En el estudio no se consideraron los pacientes que reciben concomitantemente CS y AINE, que se estima en un 12% de los pacientes tratados con CS según el estudio VECTRA [1] y en un 2,17% en el estudio de Wilson y cols [19], por lo que debe considerarse una limitación del estudio.

No obstante las debilidades indicadas, el resultado fue consistente: sigue produciéndose ahorro en los escenarios poblacionales extremos.

Los ahorros estimados podrían considerarse conservadores, teniendo en cuenta que en el modelo no se ha incluido el posible impacto económico de otras complicaciones de los AINE, como son la insuficiencia renal [31], el ictus isquémico [29] o la insuficiencia hepática [31]. Del mismo modo, los ahorros obtenidos podrían haber sido mayores en el caso de que se hubiera incluido el coste de los inhibidores de la bomba de protones asociado a los AINE, o el coste de los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). Este último no se consideró para el cálculo del coste medio por paciente del tratamiento con los AINE, ya que ninguno de los 129 pacientes del estudio VECTRA recibió un inhibidor de la COX-2 (Tabla 3) [1].

En el estudio prospectivo, aleatorizado, enmascarado para el parámetro principal de valoración de la eficacia (PROBE) realizado en 8.067 pacientes con artrosis de los Estados Unidos de América [32] la tasa de EAGI fue muy inferior (3,4%) a la observada en el estudio VECTRA. Considerando este dato, el ahorro anual con CS en Cataluña oscilaría entre un mínimo de 1,7 y un máximo 3,8 millones de euros.



Los resultados obtenidos en el presente estudio son consistentes con los del estudio español VECTRA, publicado en el año 2010 [1].

**Financiación** Estudio financiado por Bioibérica, SA. Barcelona.

**Conflicto de intereses** Carlos Rubio-Terrés y Darío Rubio-Rodríguez recibieron honorarios de Bioibérica, SA (Barcelona) en relación con la realización del análisis económico y la preparación del presente artículo.

## Bibliografía

- Rubio-Terrés C, Grupo del estudio VECTRA. An economic evaluation of chondroitin sulfate and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of osteoarthritis. Data from the VECTRA study. *Reumatol Clin*. 2010;6(4):187–95.
- Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769–79.
- Hiligsmann M, Cooper C, Arden N, et al. Health economics in the field of osteoarthritis: an expert's consensus paper from the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(3):303–13.
- Schaefer M, DeLattre M, Gao X, et al. Assessing the cost-effectiveness of COX-2 specific inhibitors for arthritis in the Veterans health administration. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(1):47–60.
- Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2000;27:205–11.
- McAlindon TE, La Valley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA*. 2000;283:1469–75.
- Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, Slørdal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain*. 2007;11:125–38.
- Hochberg MC, Zhan M, Langenberg P. The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:3029–35.
- Lee YH, Woo JH, Choi SJ, et al. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2010;30:357–63.
- Zeng C, Wei J, Li H, et al. Effectiveness and safety of glucosamine, chondroitin, the two in combination, or celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Sci Rep*. 2015;5:16827.
- Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD005614. doi:10.1002/14651858.CD005614.pub2
- Gabay O, Sanchez C, Taboas JM. Bio-ingénierie du cartilage. *Rev Rhum Ed Fr*. 2010;77:319–22.
- Wildi LM, Raynauld JP, Martel-Pelletier J, et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:982–9.
- Institut D'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol. Riesgo cardiovascular en pacientes con osteoartritis: estudio de casos y controles. Código: IJG-M01-2012-01. 18 nov 2014.
- Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(11):1040–5.
- Proyecto EPISER de la Sociedad Española de Reumatología. Informe de prevalencia de enfermedades reumáticas. Lugar: Cataluña. Habitantes: 6.361.365 (población mayor de 20 años). Enfermedad: artrosis de rodilla [consultado 3 Abr 2015]. Disponible en: [http://www.ser.es/actualidad/Informes\\_Estadisticos.php?lugar=10&enfermedad=9&buscar=Ver+informe](http://www.ser.es/actualidad/Informes_Estadisticos.php?lugar=10&enfermedad=9&buscar=Ver+informe)
- Proyecto EPISER de la Sociedad Española de Reumatología. Informe de prevalencia de enfermedades reumáticas. Lugar: Cataluña. Habitantes: 6.361.365 (población mayor de 20 años). Enfermedad: artrosis de rodilla, mano o columna [consultado 3 Abr 2015]. Disponible en: [http://www.ser.es/actualidad/Informes\\_Estadisticos.php?lugar=10&enfermedad=2&buscar=Ver+informe](http://www.ser.es/actualidad/Informes_Estadisticos.php?lugar=10&enfermedad=2&buscar=Ver+informe)
- Proyecciones de población 2014–2029. Resultados por comunidades y ciudades autónomas. Población residente a 1 de enero por sexo, edad y año. Ambos sexos. Cataluña [consultado 30 Mar 2015]. Disponible en: [www.ine.es](http://www.ine.es)
- Wilson N, Sanchez-Riera L, Morros R, et al. Drug utilization in patients with OA: a population-based study. *Rheumatol (Oxf)*. 2015;54:860–7.
- Ficha técnica. CONDROSAN 400 mg cápsulas duras. CONDROSAN 400 mg granulado para solución oral [consultado 30 Mar 2015]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64549/FT\\_64549.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64549/FT_64549.pdf)
- Base de datos del estudio VECTRA. Datos en Archivo de Bioibérica; 2010.
- Información actualizada de los precios menores de las nuevas agrupaciones homogéneas (efectivo abril 2015) [consultado 30 de Mar 2015]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/ListadoAgruPMenero2015.pdf>
- Instituto Catalán de la Salud. Resolución SLT/353/2013, de 13 de febrero, sobre la revisión de precios públicos correspondientes a los servicios sanitarios que presta el Instituto Catalán de la Salud. *Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya*. 2013;(1 march) 6326.
- Prieto-Alhambra D, Carbonell C, Pagés A, Díez-Pérez A. Trends of use of different medications to treat osteoarthritis in Primary Health Care in the 21st century: a population-based study. *IDIAP Jordi Gol-Institut Català de la Salut*; 2011.
- US Food and Drug Administration. VIOxx gastrointestinal safety [consultado 31 Jul 2008]. Disponible en: [http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/vioxx\\_deardoc.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/vioxx_deardoc.pdf)
- Maetzel A, Krahn M, Naglie G. The cost-effectiveness of celecoxib and rofecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2002. Technology report N° 23.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). TA27 Osteoarthritis and rheumatoid arthritis-COX II inhibitors: Guidance [consultado 31 Jul 2008]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/coxiifullguidance.pdf>
- De Abajo FJ, Gil MJ, García Poza P, et al. Risk of nonfatal acute myocardial infarction associated with non-steroidal antiinflammatory drugs, non-narcotic analgesics and other drugs used in osteoarthritis: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(11):1128–38.
- García-Poza P, de Abajo FJ, Gil MJ, Chacón A, Bryant V, García-Rodríguez LA. Risk of ischemic stroke associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol: a population-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2015;13(5):708–18.
- Sociedad Española de Reumatología. Proyecto EPISER 2016 [consultado 17 de May 2016]. Disponible en: <http://www.ser.es/abierta-convocatoria-proyecto-episer-2016/>

31. Lapeyre-Mestre M, Grolleau S, Montastruc JL, Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002–2006. *Fundam Clin Pharmacol*. 2013;27(2):223–30.
32. Cryer B, Li C, Simon LS, et al. GI-REASONS: a novel 6-month, prospective, randomized, open-label, blinded endpoint (PROBE) trial. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:392–400.