

DIACEREÍNA

González Gero MY. Farmacéutica de la Gerencia de Atención Primaria de Cuenca

La diacereína es un nuevo fármaco que proporciona un alivio de los síntomas de artrosis ligeramente superior a placebo, con un leve efecto modificador sobre la progresión del deterioro articular sin relevancia clínica. No hay datos comparativos relevantes con otros fármacos de acción lenta que modifican la sintomatología de la enfermedad artrósica (condroitin sulfato, sulfato de glucosamina,...), ni se conoce su impacto sobre variables pronósticas relevantes a medio-largo plazo.

INDICACIÓN (1)

Diacereína está indicado en el tratamiento sintomático de la artrosis.

POSOLOGÍA (1)

Diacereína presenta un inicio lento de acción, 4-6 semanas, por lo que debe tomarse ininterrumpidamente como mínimo un mes para empezar a observar su efecto antiálgico. Por esta razón, puede ser necesario iniciar el tratamiento con analgésicos / antiinflamatorios, cuya acción es inmediata. El efecto perdura por lo menos durante dos meses después de que se haya suprimido el tratamiento. La dosis habitual es 50 mg 2 veces al día, por vía oral, por la mañana y por la noche con las comidas. Además, para favorecer la tolerabilidad digestiva del fármaco, se puede iniciar con 50 mg una vez al día durante la primera semana, y en la segunda semana alcanzar la dosis recomendada.

No se requiere un ajuste de la dosis en mayores de 65 años ni en caso de insuficiencia hepática leve-moderada, aunque sí debe reducirse a la mitad en insuficiencia renal moderada, estando contraindicado en grave.

MECANISMO DE ACCIÓN (1)

Inhibe las citoquinas pro-inflamatorias y pro-catabólicas como la interleuquina-1, que desempeña un importante papel en la degradación del cartílago articular, e inhibe la producción y liberación de enzimas que degradan el cartílago (colagenasa y estromelisin).

FARMACOCINÉTICA (1, 2)

Tras la administración oral, se hidroliza antes de penetrar en la circulación sistémica y se absorbe, metaboliza y se excreta en forma de reína y sus conjugados. La ingestión simultánea de una comida proporciona un aumento de la biodisponibilidad. La reína se une a proteínas plasmáticas en un 99% sin ser desplazada por los fármacos de uso habitual a sus concentraciones terapéuticas. La excreción es por vía renal, con una vida media de eliminación de 5-7 horas.

EFICACIA CLÍNICA (3-6)

Diversos ensayos clínicos (EC) han evaluado el **alivio sintomático** que produce la diacereína:

• Nguyen et al, (1994) compararon los efectos de cuatro grupos de tratamiento: diacereína, diacereína + tenoxicam, tenoxicam y placebo en 288 pacientes con artrosis dolorosa de cadera. EC doble ciego, aleatorizado y de 2 meses de duración. Diacereína y tenoxicam para las variables clínicas control del dolor y deterioro funcional, se mostraron superiores en comparación con el placebo, si bien el grupo combinado (*diacereína más tenoxicam*) mostró los mejores resultados. Las diferencias con placebo fueron evidentes a las 2 semanas de tratar con tenoxicam ($p < 0,001$ para las variables dolor y deterioro funcional) y en la sexta semana de tratar con diacereína, sólo se consiguió diferencia estadísticamente significativa para el dolor ($p=0,008$) y no para el deterioro funcional ($p= 0,031$). Esto sugiere un efecto mayor para el tenoxicam, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los efectos de los dos fármacos. El número de pacientes que necesitaron analgésicos fue más bajo en el grupo de tenoxicam que en el de diacereína.

• Lequense et al. (1998) compararon *diacereína con placebo* en un EC aleatorizado, doble ciego, 6 meses de tratamiento y 8 de seguimiento, $n=183$. Los dos primeros meses, todos los pacientes recibieron 100 mg/día de diclofenaco, para compensar el retraso en el inicio de acción de la diacereína. El dolor, según la escala analógica visual (EVA), al realizar las actividades cotidianas fue significativamente menor en los pacientes que recibían diacereína que los que recibían placebo en los 4 y 6 meses. A los 8 meses, este criterio seguía siendo significativamente menor ($p=0,0069$) en el grupo de diacereína, lo que indica que los efectos de este fármaco persisten tras finalizar el tratamiento.

Estudio abierto: Agrati et al, 1995, compararon diacereína con *condroitin sulfato*: $n=20$, ciclos de 60 días de tratamiento, seguidos de ciclos de 60 días sin tratamiento; en total 14 meses. El alivio del dolor fue estadísticamente significativo para ambos ($p < 0,001$ condroitin y $p < 0,01$ diacereína). La limitación funcional era significativamente mejor sólo para condroitin a los 14 meses (4). Este estudio cuenta con unas limitaciones, entre otras, es estudio abierto y el número de pacientes es muy pequeño.

El estudio ECHODIAH valora la eficacia de la diacereína en la **evolución de la artrosis** primaria de cadera: EC multicéntrico, controlado con *placebo*, doble ciego, $n=507$. La principal variable de eficacia fue el porcentaje de pacientes

que tuvieron una reducción de al menos 0,5 mm en el espacio articular, por ser ésta la mínima diferencia detectable. Diacereína durante tres años redujo el empeoramiento radiográfico de la artrosis (50,7%), en comparación con placebo (60,4%). La relevancia clínica de estos resultados requiere más investigación, porque no se alcanzó significación estadística ($p=0,286$) entre diacereína (14,5%) y placebo (19,8%) en la necesidad de una prótesis total de cadera, durante el estudio y durante los tres meses siguientes a la finalización del tratamiento. No hubo diferencias entre placebo y diacereína en el control de los síntomas de artrosis (escala de dolor y funcional), ni en el consumo de analgésicos o AINE. El 25% de los pacientes tratados con diacereína abandonaron el tratamiento por efectos adversos y un 7% por falta de eficacia frente a un 12% y un 14% con placebo, respectivamente.

EFECTOS ADVERSOS (1,6)

En los EC, un 4-6 % de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a los efectos adversos. Al inicio del tratamiento se ha registrado en un 20-30% diarrea (37% en el EC de Nguyen et al), deposiciones blandas y dolor abdominal. Estos efectos adversos son dosis-dependientes, para disminuir la incidencia se recomienda 50 mg/día durante la primera semana o tomar la dosis con comida. En > 10% se ha observado oscurecimiento del color de la orina, que carece de relevancia clínica. Se ha registrado un 1-10% de casos de prurito, eczema, erupción cutánea y pigmentación de la mucosa recto-cólica.

CONTRAINDICACIONES (1)

- Hipersensibilidad a la diacereína, a sustancias de estructura similar (laxantes antraquinónicos como el sen) o a cualquiera de los excipientes.
- Enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosas, enfermedad de Crohn).
- Obstrucción o pseudoobstrucción intestinal.

- Insuficiencia hepática y renal graves.
- Embarazo, lactancia, niños.

INTERACCIONES (1)

Los antiácidos derivados de magnesio, aluminio y calcio pueden disminuir la absorción de diacereína, por lo que deben administrarse con un intervalo mínimo de 2 h. No se han observado interacciones farmacológicas con warfarina, fenitoína, indometacina, ácido salicílico, glibencamida, hidroclorotiazida, AINEs, cimetidina y paracetamol.

CONCLUSIONES

1. La diacereína se ha comercializado únicamente para el tratamiento **sintomático** de la artrosis, no habiendo demostrado su utilidad en frenar la progresión de la enfermedad.
2. Su inicio de acción es lento, entre 4-6 semanas, siendo necesario en ocasiones simultanear su administración con la de un analgésico o AINE hasta la aparición del efecto. La reducción sintomática alcanzada permanece por lo menos 2 meses tras la suspensión del tratamiento.
3. Comparado su eficacia frente a otro fármaco, no ha mostrado claras diferencias en el control del dolor o la progresión del deterioro funcional.
4. La principal reacción adversa es la diarrea, de alta incidencia, dependiente de la dosis. La tasa de abandonos en ensayos clínicos fue muy alta.
5. Se han realizado pocos EC del medicamento, y se desconoce la relevancia clínica de los resultados obtenidos en ellos.

Principio activo	Nombre comercial	PVP (€)	DDD (mg)	Coste DDD (€)	CT 5 meses (€)
Diacereína	Artrizan®, Galaxdar®, Glizolan® 50 mg 30 cáps	12	100	0,8	120
Condrotín sulfato	Condrosulf®, Condro-san® 400 mg 60 cáps y 60 sob	21	800	0,7	63
Sulfato de glucosamina	Bioiberamin®, Cartirsorb®, Hespercorbin®, Obifax® 1500 mg 30 sob y Xicil® 1500 mg 30 sobres	12 y 13	1500	0,6 y 0,65	54 y 58,5

Fuente: Nomenclator DIGITALIS. Marzo 2004. CT 5 meses = Coste tratamiento 5 meses. Condrotín y glucosamina son 3 meses de tratamiento y 2 de descanso.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ficha técnica de Diacereína: Artrizan® (Vita), Galaxdar® (Lacer), Glizolan® (Madaus). Enero 2002.
2. Nicolas P, Tod M, Padoin C, Clinical pharmacokinetics of diacerein. Clin Pharmacokinet 1998; 35 (5): 347-59.
3. Spencer MC, Wilde MI. Diacerein. Drugs 1997; 53 (1): 98-106.
4. Micromedex Healthcare Series: Drugdex drug evaluations: Diacerein
5. Nguyen M, Dougados M et al. Diacerein in the treatment of osteoarthritis of the hip. Art Rheum 1994;37(4):529-36.
6. Dougados M et al. Evaluation of the structure modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis. ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Art Rheum 2001;44(11):2539-47.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández Corada A, Horta Hernández A, Macía Martínez MA, Martínez Cruz S, Montero Fernández M.ª J, Pérez Rodríguez I, Rosa Rubio A, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital la Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Complejo Hospitalario de Toledo, Hospital Nacional de Paraplégicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: M-31461-2004

NIPO: 352-00-029-6