

Diacereína. Nuevo enfoque terapéutico en osteoartritis

A. ACOSTA PEREIRA Y A. RODRÍGUEZ DE LA SERNA

RESUMEN

La artrosis es la artropatía más prevalente y costosa en la población anciana. Se han investigado varios enfoques del tratamiento médico y en la actualidad existen tratamientos alternativos a partir de un conocimiento más profundo de la regulación del metabolismo del cartílago, donde intervienen procesos degradativos y de reparación causando síntomas de inflamación sinovial.

La diacereína es un compuesto purificado con una estructura antraquinónica, heterocíclico de bajo peso molecular llamado 4,5-Bis (acetiloxido)-9,10-dihidro-9,10-dioxo-2-antraceno ácido carboxílico. Tiene una actividad antiosteoartrítica específica, modificador de los síntomas de la osteoartritis de acción lenta, correspondiendo al grupo de los SYSADOA (*Symptomatic Slow Acting Drugs in OsteoArthritis*), en conjunto con condroitin sulfato, sulfato de glucosamina y ácido hialurónico². Se ha demostrado que la diacereína inhibe tanto *in vitro*⁵ como *in vivo* la síntesis y la actividad de IL1, proceso inmunogénico e inflamatorio involucrado en la fisiopatología de la artrosis, la cual continúa siendo compleja y multifactorial.

Palabras clave: Diacereína. Osteoartritis. SYSADOA.

ABSTRACT

Arthrosis is the most prevalent and costly arthropathy in the elderly population. Various approaches to medical treatment have been investigated and at present there are alternative treatments based on a better understanding of the cartilage metabolic process, where degenerative and repair processes are involved in causing the symptoms of synovial inflammation.

Diacerein is a purified compound with a heterocyclic anthraquinonic structure of low molecular weight called 4,5-Bis (acetyloxy)-9,10-dihydro-9,10-dioxo-2-anthracenecarboxylic acid. It was discovered in 1970 in Italy, and has a specific antiosteoarthritic activity, modifies the symptoms of slow action osteoarthritis, and corresponds to the SYSADOA group (*Symptomatic Slow Acting Drugs in OsteoArthritis*), together with chondroitin sulphate, glucosamine sulphate and hyaluronic acid². It has been demonstrated both *in vitro*⁵ and *in vivo*: that diacerein inhibits the synthesis and activity of IL1, an immunogenic and inflammatory process involved in the physiopathology of arthrosis, which nevertheless still continues to be complex and multifactorial process.

Key words: Diacerein. Osteoarthritis. SYSADOA.

Servicio de Reumatología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Departamento de Medicina. Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Barcelona
Barcelona

Dirección para la correspondencia:

A. Rodríguez de la Serna
Servicio de Reumatología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Avda. San Antonio María Claret, 167
08025 Barcelona
E-mail: ARodríguezS@hsp.santpau.es

INTRODUCCIÓN

La artrosis es una enfermedad que se produce por una alteración inicial en el cartílago hialino, que es el cartílago que forma parte de las articulaciones y favorece el deslizamiento de las superficies articulares y evita el rozamiento en las mismas. Tiene como característica fundamental el carecer de inervación, y por lo tanto es insensible y no duele. El dolor en la artrosis, que, por otro lado, es el principal síntoma de la misma, no se produce hasta que se alteran otras estructuras de la articulación, que sí son sensibles, como el hueso subcondral, la cápsula articular o la membrana sinovial, pero para cuando eso ocurre la artrosis ya suele estar avanzada. La primera consecuencia que se desprende de todo ello es que no podemos establecer un tratamiento preventivo ni temprano en la artrosis. Lo que sí podemos hacer, es actuar sobre los factores que predisponen a la aparición de la artrosis, y ahora conocemos cuáles son estos 3 factores en nuestro medio: edad mayor de 55 años, sexo femenino y obesidad o sobrepeso. Sobre la edad directamente no podemos actuar, pero sí podemos, a partir de los 55 años, evitar la sobreutilización de las articulaciones, especialmente de las articulaciones de carga como las rodillas.

Igualmente, evitar el sobrepeso y la obesidad es mandatario, no sólo contra la artrosis sino como medida de salud general. También es importante conservar un buen tono muscular, pues la musculatura es la base de la estabilización de las articulaciones, por lo cual mantenerse en forma y evitar el sedentarismo son adecuadas medidas de prevención.

Es bastante frecuente que junto con la artrosis se presenten otros problemas de salud; es lo que se conoce en el momento actual como «comorbilidad», y entre estos problemas hay que destacar: el aumento del colesterol, la hipertensión arterial, el aumento de las cifras de ácido úrico en sangre y los trastornos circulatorios. A todos conviene prestar atención y tenerlos muy presentes, pues frecuentemente cada uno de ellos requiere un tratamiento con medicación específica y puede existir interferencia entre los diferentes fármacos utilizados.

El tratamiento de la artrosis ya establecida debe realizarse a 2 niveles distintos: por un lado, el tratamiento del dolor y de la incapacidad o discapacidad funcional, y por otro, el tratamiento de la enfermedad y las complicaciones.

El tratamiento del dolor es principalmente farmacológico, sobre la base de medicamentos analgésicos puros, o analgésicos y antiinflamatorios a la vez.

Los analgésicos puros son los más frecuentemente utilizados, y se emplean para calmar el dolor cuando éste se presenta con los movimientos (principalmente al caminar en la artrosis de las rodillas y las caderas, y al caminar y estar en pie en la artrosis de la columna).

A veces, para tratar el dolor se recurre a medidas locales que se llevan a cabo en las unidades de tratamientos locales de los servicios de reumatología, y que consisten en actuar directamente sobre la articulación enferma, con lavados articulares e infiltraciones de medicamentos en lugar de tomarlos por vía general.

El tratamiento de la enfermedad y las complicaciones se refiere a las pautas terapéuticas que están dirigidas a frenar la progresión de la artrosis y curar las complicaciones que de ella se derivan^{1,2}.

La artrosis es la enfermedad osteoarticular de mayor prevalencia en la población adulta. En el estudio epidemiológico de la Sociedad Española de Reumatología, realizado en el año 2000, la prevalencia de artrosis sintomática de rodilla en personas de más de 20 años se estima en el 10,2%³, mientras que para la artrosis de manos la prevalencia en mayores de 20 años se estima en el 5,34%, 14% si se estudiaban los mayores de 50 años.

La alta prevalencia de la artrosis se confirma tanto en estudios clínicos, como necrópsicos y radiológicos. Cerca del 20% de las personas mayores de 60 años padecen síntomas del aparato locomotor por esta enfermedad y el 80% de las de edad superior a 80 años tienen evidencia radiológica de artrosis.

Los estudios de prevalencia radiológica de artrosis de manos señalan la afectación de las interfalángicas distales en el 75% de las mujeres con edades comprendidas entre 70 y 80 años, y artrosis grave de manos o pies en el 10-20% de las personas en la década de los 40 años⁵. En necropsias de rodilla se han encontrado erosiones cartilaginosas, reacción subcondral y osteofitos en el 60% de los varones y en el 70% de las mujeres fallecidas entre los 60 y 80 años de edad.

Los estudios de incidencia en la artrosis son escasos. Uno efectuado en Estados Unidos sobre artrosis sintomática de rodilla y cadera estimó una incidencia de 200 por 100.000 personas/año.

La diacereína es un compuesto purificado con una estructura antraquinónica, heterocíclico de bajo peso

molecular llamado 4,5-Bis (acetiloxido)-9,10-dihidro-9,10-dioxo-2-antraceno ácido carboxílico. Tiene una actividad antiosteoartrítica específica, modificador de los síntomas de la osteoartritis de acción lenta, correspondiendo al grupo de los SYSADOA, en conjunto con condroitin sulfato, sulfato de glucosamina y ácido hialurónico^{2,4}. Se ha demostrado que la diacereína inhibe tanto *in vitro*⁵ como *in vivo*⁶ la síntesis y la actividad de IL1, proceso inmunogénico e inflamatorio involucrado en la fisiopatología de la artrosis, la cual continúa siendo compleja y multifactorial (Fig. 1).

FARMACOLOGÍA DE LA DIACEREÍNA. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La primera característica farmacocinética de la diacereína es tener la capacidad, después de su administración oral, de metabolizarse completamente antes de alcanzar la circulación sistémica, no detectándose en los fluidos biológicos, de tal manera que la farmacocinética puede ser descrita a través de las concentraciones plasmáticas de reína, metabolito activo, tomando en cuenta la diferencia del peso molecular 100 mg de diacereína

contiene 77,2 mg de reína⁷. Estudios realizados evaluando la farmacocinética de la diacereína después de la administración oral en un rango de 50 a 200 mg día han demostrado que la reína es metabolizada en el hígado en 2 metabolitos: glucurónido reína y sulfato reína. La reína libre en un 20% y los 2 metabolitos en un 80% fraccionados en: 60% glucurónido y 20% sulfato son eliminados por el riñón; asimismo, concentraciones de reína y sus conjugados han sido detectados en heces de un grupo de voluntarios sanos y representan sólo un 0,4% de la dosis, resultando estadísticamente no significativo^{7,8}.

La reína tiene una vida media ($V_{1/2}$) de 5 a 7 h, con una buena disponibilidad y la absorción aumenta en un 24% con las comidas. Tiene un 99% de unión a las proteínas en plasma y no se describen reacciones con otros fármacos; sólo se ha observado que los antiácidos parecen disminuir la absorción del medicamento².

En pacientes con edades avanzadas, alteraciones hepáticas como la cirrosis, no hay cambios significativos en los parámetros farmacocinéticos de la diacereína; los estudios concluyen que la posología en pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática leve a moderada no requiere modificación⁹.

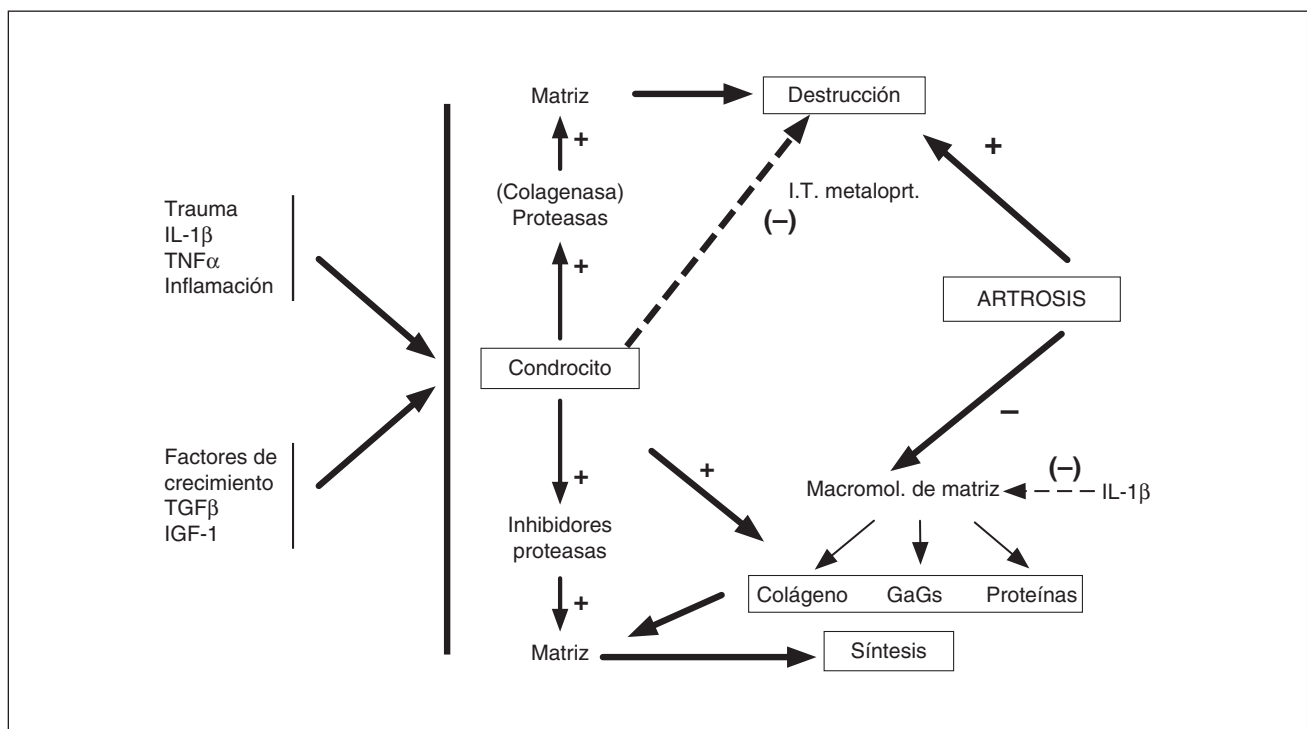


Figura 1.

En pacientes con insuficiencia renal, con un *clearance* de creatinina (Cl_{cr}) menor de 2,4 l/h se sugiere una reducción del 50% de la dosis diaria; sin embargo, otros estudios demuestran que el Cl_{cr} no está relacionado con la acumulación de reína, por lo tanto, la prescripción del fármaco debe adaptarse como una función de la tolerabilidad y de su beneficio clínico².

La reína se ha observado que alcanza el líquido sinovial en concentraciones de 1 a 10 $\mu\text{mol/l}$ (0,3 a 3 mg/l), muy parecido al observado en plasma, y los efectos inhibitorios a la IL1 son descritos en un rango de 10 a 100 nmol/l, confirmando de esta manera que la farmacocinética de la diacereína es compatible con sus propiedades farmacodinámicas¹⁰.

EFFECTOS ADVERSOS

La diacereína presenta un buen perfil de seguridad, es bien tolerada, y la mayoría de los efectos adversos son leves a moderados⁴.

En una revisión del ensayo clínico ECHODIAH el efecto secundario más frecuente fue la diarrea y un 46% de los pacientes presentaron heces blandas/diarrea frente al 12% del grupo placebo, siendo la intensidad de la diarrea leve a moderada, lo que motivó en un 12% la interrupción de la diacereína. El efecto adverso se presenta los primeros días del tratamiento y remite al continuarlo, recomendando iniciar con la mitad de la dosis e incrementarla a partir de la segunda semana a la dosis plena. El segundo efecto adverso más frecuente consistió en el cambio del color de la orina, que careció de importancia clínica. Otros efectos adversos de menor importancia y frecuencia fueron: prurito, exantema y eccema⁴.

Otros estudios han demostrado el efecto laxante, asociado a diarrea o heces blandas en un 20 a 30% después de las primeras dosis, y la razón del efecto laxante no está claro, aunque está probablemente relacionado con la estructura química de la diacereína debido a que la reína es el producto oxidado de la 9-reína antraquinónico, y este metabolito es más activo y está formado por la degradación bacteriana en el colon de sinusoides A + B usado como laxante^{2,10}.

El efecto de la coloración amarillo-marrón es el resultado de una reacción química que ocurre en un medio ácido, y está relacionado con la estructura química de la molécula, y el fenómeno en sí es inocuo^{2,4}.

ENSAYOS CLÍNICOS CON DIACEREÍNA EN OSTEOARTRITIS

Nguyen, en 1994, realiza un estudio clínico doble ciego, aleatorizado, placebo controlado de 8 semanas de duración en pacientes con osteoartritis de cadera, determinando la eficacia en cuanto a analgesia, restauración de la función articular y seguridad de la diacereína, usando diacereína en dosis de 50 mg 2 veces al día, tenoxicam en dosis de 20 mg día y placebo, concluyendo que ambos fármacos son superiores al placebo y no se observan interacciones entre diacereína y tenoxicam en términos de eficacia. Asimismo, que el comienzo de acción de la diacereína es ≥ 4 semanas, sugiriendo un efecto de acción lento beneficioso en los síntomas de la osteoartritis. El efecto de la diacereína es observado después del primer mes de la terapia, y el comienzo tardío sugiere que podría ser administrado en combinación con analgésicos y/o antiinflamatorios para el tratamiento de la osteoartritis durante los episodios agudos de mucho dolor, y la diacereína debe administrarse en forma ininterrumpida hasta alcanzar el efecto analgésico¹¹.

Lequesne, en 1998, realiza un estudio controlado, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico de 8 meses de duración, que incluyó 70 pacientes con coxartrosis y 113 pacientes con gonartrosis (90 en el grupo diacereína y 93 en el grupo placebo), asociando en los 2 primeros meses del estudio antiinflamatorios tipo diclofenaco por el retardo de inicio de acción de la diacereína; posteriormente se continuó con diacereína más placebo hasta el sexto mes del estudio, concluyendo que la diacereína mantiene un efecto durante más de 2 meses después de dejar el tratamiento denominado «efecto remanente», además de ser superior al placebo¹².

El estudio ECHODIAH, aleatorizado, doble ciego, controlado, usando diacereína con placebo, en un período de 3 años de duración, incluyó 507 pacientes con artrosis primaria de cadera que recibieron diacereína en dosis de 50 mg 2 veces al día o placebo. Su objetivo fue evaluar la capacidad de la diacereína para ralentificar la disminución progresiva de la anchura del espacio articular observada en pacientes con artrosis de cadera, concluyendo que el tratamiento con diacereína durante 3 años ejerce un efecto modificador de la estructura del cartílago significativo, llamado efecto condromodulador, en comparación con el placebo, además de tener un buen perfil de seguridad (Fig. 2)⁴.

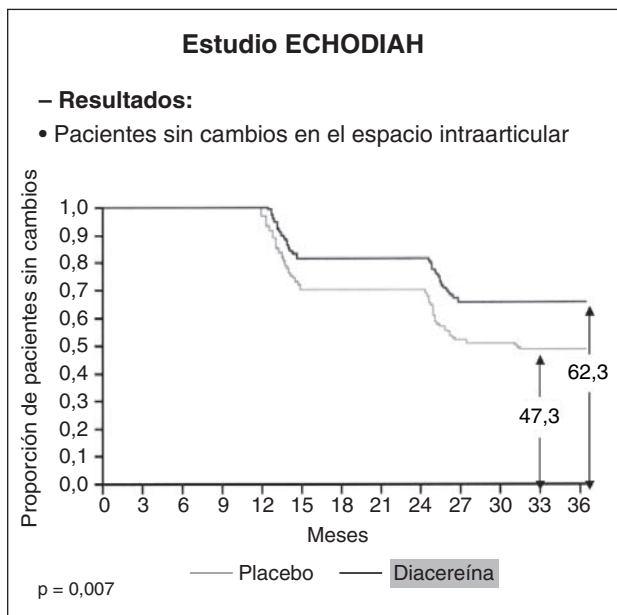


Figura 2.

Varios ensayos clínicos de 2 a 6 meses de duración demostraron que la diacereína redujo significativamente, en comparación con el placebo, el dolor y deterioro funcional en pacientes con artrosis de cadera y rodillas^{11,13}.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA DIACEREÍNA

El mecanismo de acción de la diacereína y de su metabolito activo reína es la inhibición selectiva tanto *in vitro*⁵ como *in vivo*⁶ de la síntesis, expresión y actividad de la interleucina 1 (IL-1), citocina proinflamatoria, específicamente la IL-1 β , y de sus receptores en la membrana celular: receptor de interleucina 1 tipo I y tipo II (IL-1R tipo I, II)⁵.

El efecto probablemente ocurre en los niveles de transcripción y postranscripción de la reína y la diacereína sobre la IL-1.

La reína es más activa que la diacereína en disminuir los niveles de IL-1R y menos potente en reducir la síntesis de IL-1 β ¹⁴. Se ha demostrado que la diacereína altera la síntesis de los niveles de IL-1R, lo cual reduce los niveles de IL-1 que estimulan la expresión y la síntesis de metaloproteinasas, colagenasas, estromielisina y gelatinasas que producen degradación del cartílago articular (Fig. 3). Complementario es la hipótesis de que exista la posibilidad de que la reduc-

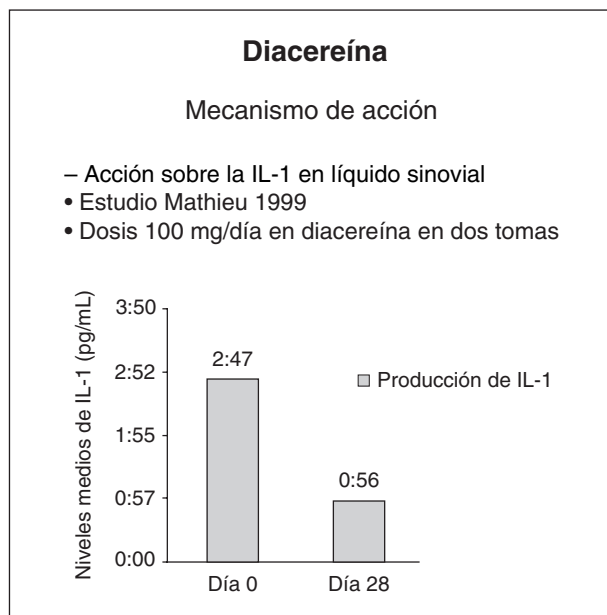


Figura 3.

ción en la síntesis y expresión de metaloproteinasas pueda relacionarse con la inhibición de la unión de los heterodímeros c-fos/c-jun sobre el sitio A-P1 en la región promotora de las metaloproteinasas^{13,14}.

Otra hipótesis relacionada con datos inmunohistoquímicos realizados en estudios *in vitro* en condrocitos e *in vivo* en cultivos de cartílagos han determinado, aunque no está claro, que la diacereína y la reína inhiben la producción ICE (enzima convertidora de interleucina), llamada también caspase-1, enzima que desempeña un importante papel en el proceso de maduración de la IL-1 β y la IL-18, es decir, es el modulador fisiológico de la producción de IL-1 β ⁵.

La diacereína con menor intensidad puede inhibir la producción de IL-6 e IL-8, FNT α , citocinas involucradas en el proceso osteoartrotico, representando sistemas catabólicos importantes que constituyen el origen *in situ* de la degradación del tejido articular⁵.

La diacereína no tiene efecto inhibitorio en la síntesis de otras proteínas como fosfolipasas A2, ciclooxigenasa y 5 lipooxigenasa *in vitro*, sin embargo, es probable que estimule la síntesis de prostaglandina PGE2 en los condrocitos de humanos cultivados^{14,15}.

En conclusión, se confirman observaciones clínicas anteriores que indican que es factible demostrar un efecto modificador de la estructura en la articulación con osteoartrosis, y se constata que el tratamiento con diacereína ejerce un efecto modificador de la

estructura significativo en comparación con placebo, además de presentar un buen perfil de seguridad. La relevancia clínica de estos resultados precisa la realización de nuevos y continuados estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in united states. *Arthritis Rheum* 1998; 41:778-99.
2. Nicolas P, Tod M, et al. Clinical pharmacokinetics of diacerein. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:347-59.
3. Carmona L, et al. EPISER. Prevalencia de las enfermedades reumáticas en España. Madrid S.E.R. 2000.
4. Dougados M, Nguyen M, Berdah L. Evaluación de los efectos modificadores de la estructura de la diacereína en la artrosis de cadera. *Arthritis and Rheumatism* 2001;44:2539-47.
5. Martel-Pelletier J, Mineau F, Jolicoeur FC, Pelletier JP. *In vitro* effects of diacerhein and rhein on interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha systems in human osteoarthritis synovium and chondrocytes. *J Rheumatol* 1998;25: 753-62.
6. Ghby DA. Effects of diacerhein on granuloma induced cartilage breakdown in the mouse. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6:19-23.
7. Weyhenmeyer R, Kramarczyk R, et al. Study on dose-linearity of diacerein in healthy volunteers. Laboratoires NEGMA-MADAUS (study report); Study DA39WO.O6B;1990.
8. Uchino K, Yamamura Y, et al. Determination of rhein and its conjugates in urine by HPLC. *J Chromatogr* 1986; 380:462-7.
9. Pacifi GM, Viani A, et al. Conjugation pathways in liver disease. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:427-35.
10. Segré G. Etude pilotée u passage de la rherine dans le liquide synovial. Laboratoires NEGMA study 4A29. Study report, July 1998.
11. Nguyen M, Dougados M, Berdahl M, et al. Diacerein in the treatment of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1994;37:529-36.
12. Lequesne M, Berdah L, Gérentes I. Efficacité et tolérance de la diacérhéine dans le traitement de la gonarthrose et de la coxarthrose. *Revue du Practicien (Paris)* 1998; 48:31-5.
13. Pelletier JP, Yarin M, Harauri, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2339-48.
14. Cruz TF, Tang J, et al. Mécanismes moléculaires impliqués dans l'inhibition de l'expression de la collagénase par la diacérhéine. *Revue du Practicien* 1996; 46:515-9.
15. Pomarelli P, Berti M, et al. A non-steroidal anti-inflammatory drug that prostaglandin release. *Farmaco* 1980; 35:836-42.