

Resúmenes Epistemonikos

Medwave 2017 Sep-Oct; 17(8):e7041 doi: 10.5867/medwave.2017.08.7041

¿Es la diacereína una alternativa para el tratamiento de la artrosis?

Autores: Anselmo Alegría[1,2], Sebastián Irrázaval[2,3]

Filiación:

[1] Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[2] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

[3] Departamento de Traumatología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

E-mail: sirraz@med.puc.cl

Citación: Alegría A, Irrázaval S. Is diacerein an alternative for the treatment of osteoarthritis?. *Medwave* 2017 Sep-Oct; 17(8):e7041 doi: 10.5867/medwave.2017.08.7041

Fecha de envío: 30/8/2017

Fecha de aceptación: 30/8/2017

Fecha de publicación: 12/10/2017

Resumen

INTRODUCCIÓN: Dentro de las opciones para el manejo de la artrosis se han planteado distintas alternativas farmacológicas, entre ellas la diacereína, por su efecto antiinflamatorio. Sin embargo, su real utilidad clínica no está clara. **MÉTODOS:** Para responder esta pregunta utilizamos Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud a nivel mundial, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas, reanalizamos los datos de los estudios primarios, realizamos un metanálisis, preparamos tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. **RESULTADOS Y CONCLUSIONES:** Identificamos cinco revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen nueve estudios primarios, de los cuales, todos son ensayos aleatorizados. Concluimos que la diacereína podría producir una leve disminución del dolor en pacientes con artrosis, probablemente no mejora la funcionalidad y tiene como efecto adverso frecuente la aparición de diarrea. La diacereína probablemente lleva a una leve disminución del dolor, pero podría no producir mejoría en la funcionalidad en pacientes con artrosis.

Problema

La artrosis es una enfermedad articular crónica de alta prevalencia, en especial en adultos mayores. El dolor es uno de los principales síntomas y el mayor determinante de la pérdida de funcionalidad, y muchos pacientes persisten sintomáticos a pesar de los tratamientos habituales. Una de las opciones terapéuticas que se ha planteado es el uso de diacereína, un antiinflamatorio cuyo efecto estaría basado en la inhibición de la producción de interleukina 1 y de su receptor, los cuales estarían involucrados en la destrucción del cartílago articular, a través de la inhibición de la síntesis de proteínas de matriz e incremento de la secreción de proteasas.

Sin embargo, este fármaco también se asocia a efectos adversos, por lo que no está claro su real beneficio, ni si este sería mayor que los riesgos.

Métodos

Para responder esta pregunta utilizamos Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas y reanalizamos los datos de los estudios primarios. Con esta información, generamos un resumen estructurado denominado FRISBEE (*Friendly Summaries of Body of Evidence using Epistemonikos*), siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios cuando sea posible, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- La diacereína podría producir una leve disminución del dolor en pacientes con artrosis y probablemente no mejora la funcionalidad
- La diacereína tiene como efecto adverso frecuente la aparición de diarrea.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemónikos más abajo.</p>	<p>Encontramos cinco revisiones sistemáticas [1],[2],[3],[4],[5] que incluyen nueve estudios primarios [6],[7],[8],[9],[10],[11],[12],[13], [14] los cuales responden a la pregunta de interés. Todos ellos corresponden a ensayos controlados aleatorizados.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Seis ensayos incluyeron a pacientes con artrosis de rodilla, [6],[10],[11],[12],[13],[14], dos con artrosis de cadera [7],[9] y uno con artrosis de rodilla o cadera [8]. El rango de promedios de edad de los pacientes incluidos en los ensayos fue de 47 a 64 años. El rango de promedio de mujeres incluidas en los ensayos fluctuó entre 55% y 83%.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>Todos los ensayos administraron la diacereína por vía oral, siete ensayos en dosis de 50 mg dos veces al día [6],[7],[8],[9],[10],[11],[12] y en dos ensayos no se pudo obtener este dato [13], [14]. Todos los ensayos compararon contra placebo.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Las revisiones agruparon los desenlaces de la siguiente forma: Dolor, medido según escala visual análoga de 0 a 100 mm Funcionalidad, mediante el cuestionario de Lequesne de 0 a 14 puntos. Efectos adversos varios, dentro de los que se destaca la aparición de diarrea. Ninguna de las revisiones mencionó el efecto sobre diarrea severa ni sobre pruebas hepáticas.</p>

* La información sobre los estudios primarios es extraída desde las revisiones sistemáticas identificadas, no directamente desde los estudios, a menos que se especifique lo contrario.

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de diacereína en artrosis está basada en nueve ensayos aleatorizados. Seis ensayos midieron el desenlace dolor [6],[7],[8],[9],[11],[12], cuatro ensayos midieron el desenlace funcionalidad [7],[8],[9],[12] y siete ensayos midieron la aparición de diarrea [6],[7],[8],[9],[10],[11],[12]. El resumen de los resultados es el siguiente:

- La diacereína podría producir una leve disminución del dolor en pacientes con artrosis, pero la certeza de la evidencia es baja.
- La diacereína probablemente no produce mejoría en la funcionalidad en pacientes con artrosis. La certeza de la evidencia es moderada.
- La diacereína tiene como efecto adverso frecuente la aparición de diarrea. La certeza de la evidencia es alta.

Diacereína para la artrosis				
Pacientes	Artrosis			
Intervención	Diacereína			
Comparación	Placebo			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN diacereína	CON diacereína		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Dolor (escala visual análoga 0-100 mm)	52 mm	43,36 mm	--	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja
	DM: - 8,64 mm (IC 95% -15,61 a - 1,67)			
Funcionalidad (Índice de Lequesne**)	9 puntos	8,71 puntos	--	⊕⊕⊕○ ^{1,2} Moderada
	DM: -0,29 (IC 95% -0,87 a 0,28)			
Efecto adverso: diarrea	102 por 1000	358 por 1000	RR 3,51 (2,43 a 5,08)	⊕⊕⊕⊕ ² Alta
	Diferencia: 256 pacientes más por 1000 (Margen de error: 146 a 416 más)			

Margen de error: Intervalo de confianza del 95%.
 RR: Riesgo relativo.
 DM: Diferencia de medias
 GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **SIN diacereína** están basados en un promedio aproximado del riesgo en el grupo control en los estudios más representativos. El riesgo **CON diacereína** (y su margen de error) está calculado a partir de la diferencia de medias (y su margen de error).
 ** Escala de Lequesne: su rango es de 0 a 14, siendo 14 el máximo de discapacidad.

¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye un efecto clínicamente insignificante.
² Se disminuyó la certeza de la evidencia por inconsistencia para el desenlace dolor. Para funcionalidad no se disminuyó a pesar de que existe cierta inconsistencia, ya que este factor refuerza la conclusión.

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*
⊕⊕⊕⊕ Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.
⊕⊕⊕○ Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.
⊕⊕○○ Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.
⊕○○○ Muy baja: La investigación no entrega una estimación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.
*Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'. †Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- Aunque la intención de este resumen fue abarcar todas las posibles articulaciones con artrosis y su respuesta a diacereína oral, la mayoría de los estudios primarios se focalizan en artrosis de rodilla y/o cadera. Pese a lo anterior, es probable que los resultados de este resumen puedan extrapolarse a otras articulaciones.
-

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Los desenlaces escogidos corresponden a aquellos críticos para la toma de decisión de acuerdo a la opinión de los autores de este resumen, los cuales coinciden, en general, con aquellos presentados en las revisiones sistemáticas identificadas.
-

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- Se trataría de una intervención que podría tener un beneficio de pequeña magnitud, aunque con baja certeza de evidencia, y con efectos adversos frecuentes.
 - Según los resultados de este resumen, podría existir un beneficio, pero hay un riesgo sustantivo de efectos adversos.
 - Es importante destacar que la Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency*) emitió un comunicado recomendando la suspensión de la comercialización de productos farmacéuticos que contengan diacereína, ante la acumulación de casos de diarrea severa y alteraciones hepáticas. Desafortunadamente, las revisiones identificadas no incluyen datos sobre este particular.
-

Consideraciones de recursos

- Por tratarse de una intervención cuyo riesgo/beneficio es desfavorable no corresponde evaluar el balance entre costo y beneficio.
 - La diacereína tiene un costo mayor en comparación al tratamiento clásicamente utilizado para artrosis de rodilla (paracetamol y antiinflamatorios no esteroidales).
-

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

- Por tratarse de una intervención que podría tener un beneficio pequeño, pero a expensas de efectos adversos frecuentes, es probable que la mayoría de los pacientes y tratantes se inclinen en contra de su utilización. El hecho de que existan otras alternativas de terapia, así como la posición de la EMA sobre este producto, probablemente refuercen lo anterior.
-

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

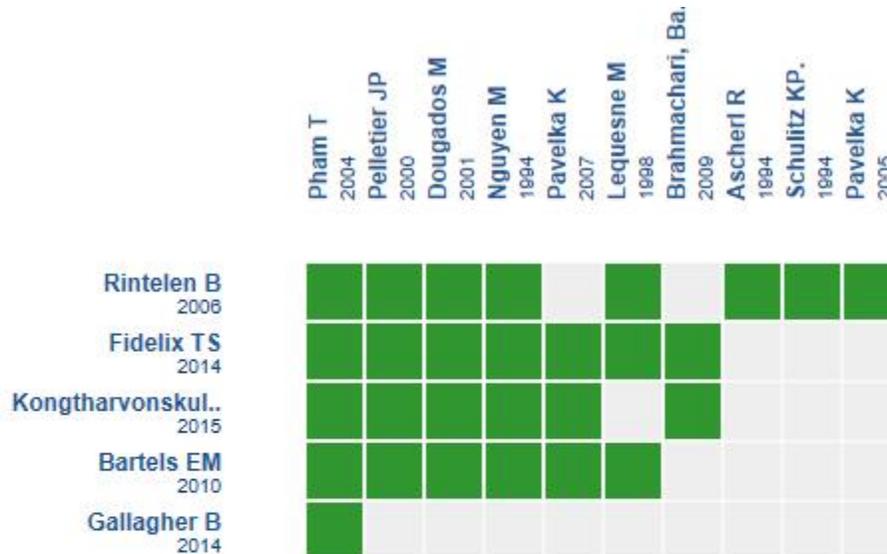
- Las conclusiones de este resumen son concordantes con las revisiones sistemáticas identificadas. En la revisión de la colaboración Cochrane [3] concluyen que existe un mínimo beneficio en reducción del dolor con el uso de diacereína.
 - Existe coincidencia entre este resumen y las principales guías sobre artrosis. La guía de la *Osteoarthritis Research Society International* [15] señala que el efecto en disminución del dolor es leve y que aumenta la ocurrencia de diarrea, por lo que no se puede hacer una recomendación al respecto. La guía de la *American Academy of Orthopedic Surgeons* [16] no recomienda su uso en pacientes con artrosis sintomática de rodilla, lo cual se podría extrapolar a otras articulaciones.
-

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- La probabilidad de que futuras investigaciones cambien las conclusiones de este resumen es alta, debido a la incertidumbre existente.
 - Existen al menos dos ensayos controlados aleatorizados en curso que evalúan el uso de diacereína en artrosis [17],[18] de acuerdo a la *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud, los cuales podrían aportar información relevante.
-

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cuál se construyó la matriz aparece resaltada).

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.

Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Diacereína versus placebo o no tratamiento para la artrosis](#)

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en la página web de *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más precoz.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta.

Este artículo es parte del proyecto síntesis de evidencia de Epistemonikos. Se elabora con una metodología preestablecida, siguiendo rigurosos estándares

metodológicos y proceso de revisión por pares interno. Cada uno de estos artículos corresponde a un resumen, denominado FRISBEE (*Friendly Summary of Body of Evidence using Epistemonikos*), cuyo principal objetivo es sintetizar el conjunto de evidencia de una pregunta específica, en un formato amigable a los profesionales clínicos. Sus principales recursos se basan en la matriz de evidencia de Epistemonikos y análisis de resultados usando metodología GRADE. Mayores detalles de los métodos para elaborar este FRISBEE están descritos aquí (<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>)

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Referencias

- Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. A Meta-analysis of Controlled Clinical Studies With Diacerein in the Treatment of Osteoarthritis. *Arch Intern Med.* 2006;166(17):1899-1906. | [CrossRef](#) |
- Bartels EM, Bliddal H, Schondorff PK, Altman RD, Zhang W, Christensen R. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis and Cartilage* 2010; 18(3): 289-296 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, Fernandes Moça Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 2. Art. No.: CD005117. | [CrossRef](#) |
- Kongtharvonskul J, Anothaisintawee T, McEvoy M, Attia J, Woratanarat P, Thakkinstant A (2015) Efficacy and safety of glucosamine, diacerein, and NSAIDs in osteoarthritis knee: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Med Res* 13(20):24
- Gallagher B, Tjoumakaris FP, Harwood MI, Good RP, Ciccotti MG, Freedman KB. Chondroprotection and the Prevention of Osteoarthritis Progression of the Knee. *Am J Sports Med* 2015 03/01; 2017/02;43(3):734-744.
- Brahmachari B, Chatterjee S, Ghosh A. Efficacy and safety of diacerein in early knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. *Clinical Rheumatology* 2009;28:1193-1198.
- Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazières B, Vignon E, Lequesne M. Evaluation of Structure-Modifying Effects of Diacerein in Hip Osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2001;44(11):2539-2547.
- Lequesne M, Berdah L, Gérentes I. Efficacy and Safety of Diacerein for the treatment of Knee and Hip Osteoarthritis [Efficacité et tolérance de la diacérhéine dans le traitement de la gonarthrose et de la coxarthrose]. *La Revue du Praticien* 1998;48:S31-S35.
- Nguyen M, Dougados M, Berdah L, Amor B. Diacerein in The Treatment of Osteoarthritis of The Hip. *Arthritis & Rheumatism* 1994;37(4):529-36.
- Pavelka K, Trc T, Karpas K, Vítek P, Sedlacková M, Vlasáková V, Böhmová J, Rovenský J. The Efficacy and Safety of Diacerein in the Treatment of Painful Osteoarthritis of the Knee. *Arthritis & Rheumatism* 2007;56:4055-4064.
- Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, Cohen P, Nahir M A, Choquette D, et al. Efficacy and Safety of Diacerein in Osteoarthritis of the Knee. *Arthritis and Rheumatism* 2000;43(10):2339-2348.
- Pham T, Henanff AL, Ravaud P, Dieppe P, et al. Evaluation of symptomatic and structural efficacy of a new hyaluronic acid (HA) compound, (NRD101), when compared to diacerein and placebo in one-year randomized controlled study in symptomatic knee osteoarthritis. *Annals of Rheumatic Diseases* 2004;63(12):161-7.
- Schulitz KP. Clinical investigation of the efficacy and tolerance of diacetylrhein (DAR) in the treatment of osteoarthritis of the knee. Ko " In, Germany: Madaus AG; unpublished final clinical study report, October 27, 1994. Madaus Report R- DA139.
- Ascherl R. Double-blind, placebo-controlled multicentre, phase iii study of the efficacy and tolerability of diacerein (DA39) in patients with osteoarthritis of the knee [University of Lubeck]. Ko " In, Germany: Madaus AG; unpublished final clinical study report, October 10, 1994. Madaus Report DA39KO.13.
- McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, Hawker GA, Henrotin Y, Hunter DJ, Kawaguchi H, Kwok K, Lohmander S, Rannou F, Roos EM, Underwood M. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 Mar;22(3):363-88. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Brown GA. AAOS clinical practice guideline: treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg.* 2013 Sep;21(9):577-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Effect of Diacerein on Hand Osteoarthritis NCT00685542. | [Link](#) |
- Effect of Diacerein vs Celecoxib on Symptoms and Structural Changes in Symptomatic Knee Osteoarthritis DISSCO NCT02688400. | [Link](#) |

Correspondencia a:

[1] Escuela de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Diagonal Paraguay 362, oficina 310
Santiago Centro
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-Non Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.