



Departamento de Farmacología y Terapéutica  
HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

## **Algunos ejemplos de medicamentos de amplio uso y escaso valor terapéutico II: medicamentos utilizados en el tratamiento de la artrosis**

**Leandro Barboza, Pia Artagaveytia, Carolina Amigo, Maynés Lopez, Noelia Speranza**

La osteoartrosis es la enfermedad articular más frecuente y la causa más importante de dolor crónico y discapacidad. Se produce por un desequilibrio entre la síntesis y degradación del cartílago y el hueso subcondral. La sintomatología aparece en un tiempo variable, y no en todos los casos, y se manifiesta principalmente por dolor y deformidad.

Los objetivos del tratamiento son aliviar el dolor y mantener y mejorar la función articular.

Las guías reumatológicas consideran como pilar fundamental del tratamiento de la artrosis las medidas higiénico-dietéticas. Dentro del tratamiento farmacológico consideran a los analgésicos y antiinflamatorios como los medicamentos de primera línea para el control sintomático de la enfermedad. Recientemente se agregaron al arsenal terapéutico, como segunda línea, fármacos modificadores de síntomas de acción lenta, entre los que se encuentran condroitin sulfato, sulfato de glucosamina, piascledine y diacereína.

En nuestro medio piascledine y diacereína no integran el Formulario Terapéutico de Medicamentos del Ministerio de Salud Pública, sin embargo son medicamentos ampliamente utilizados. En el siguiente artículo se hará referencia y analizarán datos de eficacia y seguridad de ambos fármacos.

Piascledine constituye una combinación de palta y aceites de soja insaponificable. Por prospecto está indicado en el tratamiento de la artrosis de cadera y rodilla y como coadyuvante en la periodontitis. No se encuentra aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) ni la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Cada cápsula presenta 100 mg de palta y 200 mg de aceites de soja y su administra en monodosis. Actúa estimulando la síntesis de colágeno y proteoglicanos y disminuye la síntesis de fibronectina por los condrocitos. A su vez, inhibe la actividad de las metaloproteinasas y citocinas proinflamatorias.

Uno de los últimos estudios clínicos que han evaluado la eficacia de piacledine, el estudio ERADIAS el año 2014 (randomizado, controlado, doble ciego), comparó la eficacia de piacledine con placebo en pacientes con osteoartritis de cadera. La variable primaria fue el cambio en la medida del espacio articular a los 3 años de tratamiento. No se encontraron diferencias entre los dos grupos para esta variable. Un estudio de 2010 comparó la eficacia y seguridad de piacledine 300 mg, una vez al día, con condroitin sulfato 400 mg tres veces al día, durante tres meses, demostraron no inferioridad y similar tolerabilidad. Estudios previos que han comparado piacledine con placebo han mostrado beneficio en variables como disminución de la ingesta de AINE a 3 o 6 meses, sin embargo en un estudio a 2 años que evaluó eficacia por cambio en la medida del espacio articular no encontró diferencias estadísticamente significativas comparado con placebo.

Las reacciones adversas son consideradas poco frecuentes e incluyen regurgitaciones, diarrea, alteración de las enzimas hepáticas y reacciones de hipersensibilidad. Se realizó un análisis de las notificaciones espontáneas recibidas por el Sistema de Notificación Espontánea de Francia que mostró una incidencia de 117 eventos adversos graves catalogados como de "posible" causalidad. La mayoría ocurrieron a nivel cutáneo (eccema y urticaria), seguido de reacciones a nivel hepático y gastrointestinal. Otros eventos reportados correspondieron a alteraciones de la coagulación y plaquetarias, neurológicas y metabólicas. Si bien consideran que la incidencia de eventos es baja, en el contexto de un uso extendido, la variedad y severidad de estos puede ser importante.

Diacereína es un derivado antraquinónico cuyo mecanismo de acción se debe a su capacidad para inhibir las citoquinas pro-inflamatorias y pro-catabólicas como la interleuquina-1 (que desempeña un importante papel en la degradación del cartílago articular), y a la inhibición de la producción y liberación de enzimas que degradan el cartílago (colagenasa y estromelisin). Es un fármaco aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos para el tratamiento sintomático de la artrosis. Forma parte del grupo de medicamentos denominados fármacos sintomáticos de acción lenta para la artrosis, para los que se ha propuesto un efecto condroprotector y modificador de la estructura articular, aún no establecidos. La dosis habitual recomendada es de 50 mg 2 veces al día, tomada por vía oral por la mañana y por la noche durante o después de las comidas. Presenta un inicio lento de la acción, y sus efectos perduran por lo menos durante 2 meses después de que se haya suprimido el tratamiento. Precisamente por el retraso en su acción inicial (30 a 45 días para alcanzar el efecto antiálgico), no sólo puede ser necesario iniciar el tratamiento con analgésicos y/o antiinflamatorios habituales cuya acción es inmediata, sino que debe tomarse ininterrumpidamente durante como mínimo un mes para empezar a observar sus efectos beneficiosos. Sin embargo, no hay pruebas para afirmar un efecto de diacereína sobre el deterioro estructural articular de la artrosis o en la progresión de la enfermedad a medio o largo plazo.

Tres metaanálisis concluyeron que diacereína podría ser una alternativa terapéutica para la artrosis para los pacientes que no pueden tomar paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos, con limitada eficacia analgésica medida mediante Escala Visual Analgésica y con mayor riesgo de diarrea. El ensayo clínico ECHODIAH incluyó 507 pacientes con artrosis de cadera en los que se

comparó diacereína 50 mg cada 12 horas con placebo durante 3 años. La eficacia se midió como porcentaje de pacientes con pérdida de espacio articular de al menos 0,5 mm. La diferencia entre diacereína y placebo fue aumentando progresivamente con el tiempo llegando a ser estadísticamente significativa al final del tercer año. Sin embargo, no se conoce la relevancia clínica de este hallazgo, que además se correlaciona mal con la severidad y expresión clínica de los síntomas de la enfermedad. No se encontraron diferencias significativas en las variables que evaluaron síntomas. El número de abandonos fue elevado (49% en el grupo diacereína y 45% en el grupo placebo). En otro ensayo clínico con 8 meses de duración (6 meses de tratamiento y 2 meses de seguimiento) que incluyó 183 pacientes con artrosis de rodilla o cadera que recibieron diacereína 50 mg cada 12 horas o placebo asociado a diclofenac 50 mg cada 12 horas durante los dos primeros meses se vieron diferencias significativas en la percepción de dolor medido con una Escala Visual Analgésica a favor de diacereína en los meses 4, 6 y 8, viéndose que el efecto se mantiene dos meses tras el cese del tratamiento. El porcentaje de abandonos fue de 34% para el grupo diacereína. Por último, un estudio de 9 meses de duración que incluyó 207 pacientes con artrosis de rodilla o cadera para evaluar la adición de diacereína al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos demostró eficacia en una escala que mide funcionalidad de la articulaciones de cadera y rodilla, pero no se observaron diferencias significativas en el consumo de antiinflamatorios no esteroideos.

Las reacciones adversas más frecuentes (10 a 20%) descritas para diacereína son gastrointestinales, sobre todo diarrea y dolor abdominal, al inicio del tratamiento, que se pueden disminuir indicando una dosis menor al comienzo o asociar a comidas. Las contraindicaciones son: hipersensibilidad, enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), obstrucción o pseudoobstrucción intestinal, insuficiencia hepática y renal graves (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min), niños, embarazo y lactancia.

En suma, ambos fármacos son alternativas de escaso valor terapéutico, que han demostrado escasa eficacia en variables clínicamente relevantes. No hay estudios que los comparen con paracetamol (que es uno de los analgésicos más recomendados en el tratamiento de los pacientes con artrosis) y no han demostrado efecto modificador de la enfermedad ni en la mejora de la calidad de vida de los pacientes con artrosis, con un perfil de riesgo no despreciable y aun no completamente conocido.

## **Bibliografía**

1. Rintelen B, Neumann K, and Leeb BF. A Meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. Arch Intern Med 2006; 166: 1899-1906.
2. Fidelix TS, Soares BG, Trevisani VF. Diacerein for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2006 (Review 2009): CD005117.
3. Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazieres B, Vignon E, Lequesne M. ECHODIAH Investigators Study Group. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebocontrolled trial. Arthritis Rheum 2001; 44(11): 2539-47.
4. Lequesne M, Berdah L, Gerentes I. Efficacité et tolérance de la diacérhéine dans le traitement de la gonarthrose et de la coxarthrose. Rev Prat 1998; 48(17):S31-5.

5. Fagnani F, Bouvenot G, Valat JP, Bardin T, Berdah L, Lafuma A et al. Mediceconomic analysis of diacerein with or without standard therapy in the treatment of osteoarthritis. *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 135-46.
6. Olivier P., Montastruc JL. Post-marketing safety profile of avocado-soybean unsaponifiables. *Presse. Med.* 2010. 39(10):e211-6 .
7. Maheu E, Cadet C, Marty M. Randomised, controlled trial of avocado-soybean unsaponifiable (Piascledine) effect on structure modification in hip osteoarthritis: the ERADIAS study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Feb;73(2):376-84.
8. Pavelka K1, Coste P, Géher P, Krejci G. Efficacy and safety of piascledine 300 versus chondroitin sulfate in a 6 months treatment plus 2 months observation in patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Rheumatol.* 2010 Jun;29(6):659-70.
9. E. Ernst. Avocado–soybean unsaponifiables (ASU) for osteoarthritis –a systematic review. *Clin Rheumatol* (2003) 22: 285–288
10. Sociedad Española de Reumatología. Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. Guía de buena práctica clínica en geriatría. Artrosis. Elsevier España, 2008.
11. ForMulario Terpaúetico de Medicamentos, 2012. Disponible en: [www.msp.gub.uy](http://www.msp.gub.uy)