

23/09/2014

SIM EXPRESS

Información dirigida a los profesionales de la salud

Diacereína

Agente antirreumático y antiinflamatorio, no esteroideo. Código ATC: M01AX21

Mecanismo de acción

La *diacereína* (compuesto derivado de la antraquinona), a través de su metabolito activo reína, inhibe *in vivo* la producción de interleucina-1 beta¹, por los monocitos humanos, y los efectos de la citocina en los condrocitos. También, ejerció efectos condroprotectores en cultivos de cartílago articular y redujo la severidad del daño en cartílago, hueso y membrana sinovial en modelos animales de osteoartritis. Además, tendría algunos efectos inhibitorios sobre la migración y activación de los leucocitos lo que contribuiría a la débil actividad antiinflamatoria del fármaco.

Estudios *in vitro* indican que la *diacereína* no bloquea la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos ni luecotrienos. Algunos estudios en animales mostraron, actualmente, que la *diacereína* puede estimular la síntesis de prostaglandinas, especialmente la PGF-2 alfa, con efecto citoprotector sobre la mucosa gástrica.

La *diacereína*, al no alterar la actividad de la ciclooxigenasa renal ni plaquetaria, puede ser tolerada por los pacientes con función renal prostaglandinas-dependiente².

Ha demostrado ser efectiva en la mejora de los síntomas clínicos de las dos principales formas de la artrosis³ (cadera y rodilla), según la medida de la reducción del dolor y un índice algio-funcional.

Dosificación

Adultos

Tratamiento de la artrosis de cadera o rodilla

La dosis recomendada es de: 50 mg/2 veces por día, vía oral. Sin embargo, el tratamiento debe iniciarse con 50 mg/día durante las primeras 2-4 semanas de tratamiento, valorando la tolerancia del tratamiento por el paciente. Posteriormente, se debe incrementar a la dosis recomendada de mantenimiento de 100 mg/día.

Debido al retraso en la aparición del efecto de la *diacereína* (4 a 6 semanas), puede ser necesario administrar un AINE y/u otro analgésico oral para tratar los episodios dolorosos de la artrosis durante este período.

¹La interleucina-1 (IL-1) junto a determinadas proteasas están implicadas en la degeneración del cartílago articular en la osteoartritis.

² Las prostaglandinas mantienen la homeostasis renal por sus efectos vasodilatadores cuando se activan los sistemas vasoconstrictores renales. Por ello, los pacientes que tiene disminuido su flujo sanguíneo renal dependen del sistema de prostaglandinas renales para mantener una adecuada perfusión renal.

³ También denominada osteoartritis, osteoartritis.

Niños

No se han establecido su seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada, la dosis debe reducirse a la mitad.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se recomienda una estrecha monitorización clínica en estos pacientes.

Personas de edad avanzada

Se recomienda el monitoreo clínico estrecho, en este grupo de pacientes cuando se utilizan dosis mayores a 100 mg/día de *diacereína*.

Farmacocinética

Absorción: la biodisponibilidad oral es de 35-56%. Si se administra la *diacereína* con los alimentos se produce un retraso en el tiempo de la concentración pico, entre 2,4-5,2 h, pero existe un aumento del 25% en la absorción. Por lo tanto, es conveniente administrar la *diacereína* con alimentos.

Distribución: el metabolito activo reína se une en un 99% a la albúmina plasmática y, en un porcentaje menor, a las lipoproteínas y gamma-globulinas.

En el líquido sinovial alcanza una concentración de 0,3-3,0 mg/L.

El volumen de distribución es de: 13,2 L.

Metabolismo: extensamente en el hígado. Después de la administración oral, se metaboliza rápidamente al metabolito activo desacetilado reína en un 100 %, previo a pasar a la circulación sistémica. Los metabolitos reína glucurónido y reína sulfato, también son activos.

Excreción: renal 35-60 %, aproximadamente 20% como reína libre y 80% como reína conjugada.

Tiempo de vida media: reína, 7 a 8 h.

Efectos adversos

Efectos dermatológicos: se notificó un caso de necrólisis epidérmica tóxica fatal (síndrome de Lyell), posiblemente inducido por *diacereína*. Se han registrado casos de prurito, eczema y erupción cutánea (1-10%). Se ha observado pigmentación de la mucosa colónica (melanosis cólica) (1-10%).

Efectos endócrinos/metabólicos: se notificó un caso de hipocalcemia en una mujer de 90 años luego de 4 días de diarrea severa.

Efectos gastrointestinales: diarrea (30,3-37%). La diarrea fue de intensidad leve y desapareció luego de 2 semanas de tratamiento.

Según el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), se ha reportado diarrea en el 8,5-50% de los pacientes, descrito en la mayoría de los casos como un efecto leve-moderado. Sin embargo, una proporción elevada de pacientes abandonó el tratamiento (hasta un 23%) o necesitó una reducción de dosis por este motivo, y entre 1-10% de los pacientes sufrió una diarrea definida como intensa o severa. Los casos procedentes de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas muestran que en la práctica clínica se han presentado algunos casos graves de diarrea con deshidratación, alteraciones electrolíticas y hospitalización.

Efectos hepáticos: se notificó un caso de hepatitis aguda en una mujer de 65 años de edad.

Según el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), se han reportado casos de elevación de las enzimas hepáticas y hepatotoxicidad.

Efectos renales: se ha observado un oscurecimiento del color de la orina relacionado con la estructura del fármaco (> 10%).

Embarazo

No se dispone de estudios adecuados y correctamente controlados en mujeres embarazadas por lo que no se recomienda su uso. (Ficha Técnica)

Lactancia

La *diacereína*, como los fármacos de su mismo grupo, puede aparecer, aunque en cantidades mínimas, en la leche materna, por lo que no se aconseja su administración durante el periodo de lactancia. (Ficha Técnica)

Precauciones

- No se recomienda el uso de *diacereína* a partir de los 65 años de edad, debido al riesgo de diarrea severa y las complicaciones que pueden presentarse.
- El tratamiento debe suspenderse en el momento en que el paciente presente diarrea.
- Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas de alteración hepática a lo largo del tratamiento.
- En pacientes con insuficiencia renal se requiere ajuste de dosis.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la *diacereína* o a alguno de los componentes del producto.
- Enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn).
- Obstrucción o pseudoobstrucción intestinal.
- Insuficiencia hepática y renal graves.

Indicaciones Terapéuticas

Usos aprobados por la ANMAT

Para el tratamiento sintomático de las manifestaciones funcionales de la artrosis.
Observación: su acción es diferida; el retraso de 30 a 45 días necesario para el desarrollo del efecto analgésico puede requerir de iniciar el tratamiento con los analgésicos/antiinflamatorios habituales cuya acción es inmediata.

Usos aprobados por la FDA

La *diacereína* no tiene usos terapéuticos aprobados por la FDA.

Productos comercializados en Argentina que contienen *diacereína*:

Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)	Nombre comercial	Laboratorio
Diacereína	Artricare [®]	Elea
	Artrodar [®]	Trb Pharma
	Cominar [®]	Casasco
	Diacetabs [®]	Bagó
	Nulartrin [®]	Ivax Arg.
Diacereína + <i>Sulfato de glucosamina potásico</i>	Artrodar Gluco [®]	Trb Pharma
Diacereína + <i>meloxicam</i>	Dolo Nulartrin [®]	Ivax Arg.

Fuente: Manual Farmacéutico N° 652. Septiembre de 2014.

Bibliografía

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Diacereína. Ficha Técnica. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64553/FT_64553.pdf Fecha última consulta: 22/09/2014
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Diacereína: la evaluación europea concluye que el balance beneficio-riesgo es desfavorable. 08/11/2013. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_30-2013-diacereina.htm
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Diacereína: restricciones de uso tras la reexaminación de la información. 07/03/2014. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_03-2014-diacereina.htm
- Micromedex Inc-2014