

Acta Ortopédica Mexicana

Volumen
Volume **19**

Número
Number **4**

Julio-Agosto
July-August **2005**

Artículo:

Utilidad de la diacereína/meloxicam en osteoartritis de rodilla y cadera

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Sociedad Mexicana de Ortopedia, AC

Otras secciones de
este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



edigraphic.com

Artículo original

Utilidad de la diacereína/meloxicam en osteoartritis de rodilla y cadera

Humberto Mendoza R,* Ma. Elena García Armenta**

Hospital Universitario “Dr. Ángel Leaño” Universidad Autónoma de Guadalajara

RESUMEN. La osteoartritis (OA) es la enfermedad articular más costosa y de mayor prevalencia en los adultos. En poblaciones de adultos con edades de 60 años o mayores, la prevalencia de OA de cadera tiene un rango de 17% en hombres y 9% en mujeres.^{1,2} La OA de cadera tiene una importante morbilidad, con frecuencia requiere un reemplazo total de cadera en 30 a 50% de los pacientes después de 10 años de la enfermedad.^{3,4} Se han analizado diferentes opciones de tratamiento para la OA, las cuales incluyen terapias farmacológicas y no farmacológicas. Destacan entre los fármacos con mayor índice de prescripción los antiinflamatorios no esteroides (AINEs), recomendados ampliamente por los médicos para el control de la OA, ya que proveen alivio para los síntomas leves y moderados. Actualmente, se están desarrollando terapias médicas alternativas con base en un mejor entendimiento de la regulación del metabolismo del cartílago, involucrado directamente en la patogénesis de la enfermedad. El conocimiento actual indica la presencia y acción de metaloproteasas de la matriz. Otras fuentes señalan la evidencia de que las citocinas (IL-1B) y el factor de necrosis tumoral (TNF-a por sus siglas en inglés), representan los sistemas catabólicos más importantes que constituyen la fuente de degradación del tejido articular. El meloxicam es un derivado del ácido enólico y tiene buenas propiedades antiinflamatorias y perfil de tolerabilidad. La diacereína es un compuesto purificado con estructura antraquinónica, que ha probado inhibir *in vivo* e *in vitro* la producción y actividad de la IL-1 y la secreción de metaloproteasas sin alterar la síntesis de prostaglandinas, ejercien-

SUMMARY. Osteoarthritis (OA) is the most expensive and most prevalent of articular diseases in adults. In 60 years and over adult populations, hip OA prevalence has a range of 17% in men and 9% in women.^{1,2} Hip OA has an important morbility, total hip replacement is frequently needed in 30-50% of patients after 10 years of disease.^{3,4} Different treatment options for OA have been analyzed including Pharmacological and non- pharmacological therapies. Among most prescribed drugs, non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are highlighted and are widely recommended by physicians in OA because it provides relief for mild and moderate symptoms. At present, alternative medical therapies are being developed based upon a better understanding of regulation of cartilage metabolism, directly involved in the pathogenesis of the disease. Nowadays knowledge points at the presence and actions of metalloproteases of the matrix. Other sources point at the evidence that cytokines IL-1B and the tumoral necrosis factor (TNF), represent the most important catabolic systems which are the most important sources of articular tissues degradation. Meloxicam is a derivative of enolic acid with good anti-inflammatory properties and tolerability profile. Diacerein is a purified compound with anthraquinone structure which has proven to inhibit *in vivo* and *in vitro* the production and activity of IL-1 and metalloproteases secretion without changing prostaglandins synthesis but exerting a remodeling mechanism of articular cartilage. **Patients and methods.** Clinical criteria to select patient: The presence of symptomatic disease defined as knee pain and/ or hip

* Médico adscrito al Departamento de Ortopedia y Traumatología. Hospital Universitario “Dr. Ángel Leaño” Universidad Autónoma de Guadalajara.

** Director Médico. Representaciones e Investigaciones Médicas, S.A. de C.V.

Dirección para correspondencia:

Humberto Mendoza R. Representaciones e Investigaciones Médicas, S.A. de C.V. Carretera a Nogales No. 850. La Venta del Astillero Zapopan, Jalisco C.P. 45220 (01) (33) 37770022 HYPERLINK “mailto: megarcia@gruporimsa.com.mx”
megarcia@gruporimsa.com.mx

do un mecanismo remodelador del cartílago articular. Pacientes y métodos. Los criterios clínicos para la selección de los pacientes fueron: la presencia de enfermedad sintomática, definida por dolor en rodilla y/o cadera por al menos un mes, criterio radiológico de inclusión con espacio articular entre 1 a 3 mm de ancho: Índice funcional de Lequesne que cumpliera con al menos tres de los puntos. **Resultados.** Un total de 100 pacientes ingresaron al estudio. Grupo 1: Cincuenta sujetos recibieron una cápsula diacereína 50 mg/meloxicam 15 mg. Grupo 2: Cincuenta pacientes recibieron una cápsula de meloxicam 15 mg. Al final de los 60 días, el total de los 50 pacientes del Grupo 1 completaron el estudio; en el grupo 2, cuarenta y ocho de los 50 pacientes terminaron el estudio. Las razones principales de exclusión para los dos pacientes del Grupo 2 fue no acudir a cita programada de visita 3. **Conclusiones.** El estudio meloxicam/diacereína demostró eficacia en el control de signos y síntomas; movilidad y dolor así como un buen perfil de tolerabilidad.

Palabras clave: osteoarthritis, meloxicam, diacereína, escala visual análoga.

for at least one month, radiological inclusion criteria with articular space of 1-3 mm width. Results. 100 patients received the treatment (meloxicam/diacerein). After 60 days total patients (n = 50) of Group 1 continued with the treatment. Group 2, 48 patients continued the treatment. Main reason for exclusion was 2 patients did not fulfill with programmed appointments to "visit 3". **Conclusions.** Meloxicam/diacerein study demonstrated efficacy in controlling signs and symptoms: mobility and pain as well as a good tolerability profile.

Key words: osteoarthritis, meloxicam, diacetyl-rhein, pain measurement.

Introducción

La osteoartritis (OA) es la enfermedad de articulaciones más prevalente y costosa en adultos mayores. En las poblaciones de adultos con edades de 60 años o mayores, la prevalencia de OA de cadera tiene un rango de 17% en hombres y 9% en mujeres.^{1,2}

La OA de cadera tiene una importante morbilidad, con frecuencia requiere un reemplazo total de cadera en 30 a 50% de los pacientes después de 10 años de la enfermedad.^{3,4}

Debido al gran trabajo al cual están sujetas las articulaciones de la cadera y la rodilla, lugares en los cuales se soporta la mayor parte del peso corporal, estas articulaciones son afectadas con mayor frecuencia. Sin embargo, el oficio desarrollado durante la vida, así como el uso excesivo y aun abusivo de algunas articulaciones pueden conducir a que un individuo presente una afección particular. Además del trabajo articular, se sabe que hay factores genéticos que predisponen a la aparición de osteoartritis de manera prematura y no dentro del contexto normal de envejecimiento.

La OA se desarrolla en dos condiciones cuando las propiedades bioestructurales del cartílago y del hueso subcondral son normales pero las cargas articulares excesivas inducen los cambios tisulares; o cuando la carga es razonable pero la estructura cartilaginosa y ósea son deficientes.

Los cambios bioquímicos cartilaginosos afectan tanto los proteoglicanos como la colágena tipo II y ya en las etapas avanzadas, los condrocitos son incapaces de compensar la pérdida de proteoglicanos y ocurre la pérdida de la matriz cartilaginosa. La familia enzimática identificada como dañina es la de las metaloproteinasas, las proteasas de serina y las tiol; las primeras citadas han abierto un camino al parecer prometedor para encontrar medios de tratamiento. Además, las citocinas participan como mediadores del daño tisular (IL y factor de necrosis tumoral).⁶

El síntoma dominante en la osteoartritis es el dolor articular que se alivia con el reposo pero aumenta al reanudar la actividad. Las localizaciones conducen a cuadros clínicos diferentes: Manos, rodillas, cadera, pie, columna, existen variantes como la osteoartritis primaria generalizada, osteoartritis erosiva inflamatoria, en todas, el común denominador son los episodios dolorosos repetidos y en ocasiones en forma continua de las articulaciones afectadas.

Recientes estudios económicos han evaluado el costo total por paciente por año con OA en los Estados Unidos, con rangos estimados de \$543 a \$2,827 dólares,⁵ el componente más importante del costo es el cuidado hospitalario (46%) por el reemplazo total de cadera.

En nuestro país en el IMSS en el año 2003 se otorgaron más de millón y medio de consultas relacionadas con OA con un promedio de 15,572 consultas por delegación, siendo Nuevo León la delegación con el mayor número de consultas 135,691.

Se han estudiado muchas terapias para el tratamiento de la OA, incluyendo terapias farmacológicas y no farmacológicas.⁷

De estos tratamientos médicos, los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) han sido largamente recomendados por los médicos para el control de la OA ya que proporcionan alivio de los síntomas leves a moderados; a pesar de que pueden ocurrir complicaciones mayores gastrointestinales con AINEs, especialmente en los pacientes ancianos.⁸

El efecto estructural de esta terapia en la OA no es ampliamente reconocida; muchas observaciones han sugerido un efecto de deterioro sobre el cartílago.^{9,10}

Las terapias médicas alternativas están siendo desarrolladas sobre las bases de un mejor entendimiento de la regulación del metabolismo del cartílago.

La mayor atención está enfocada en identificar los agentes responsables para la ocurrencia inicial de la degradación de la matriz. El conocimiento común claramente indica el envolvimiento de la matriz de metaloproteasas.

Otros datos soportan fuertemente la evidencia de citotoquinas, como la interleucina-1B (IL-1B) y tal vez el factor de necrosis tumoral alfa, representan un sistema catabólico mayor que constituye la fuente *in situ* de la degradación del tejido articular.¹¹ En modelos animales, se ha mostrado que bloqueando la IL-1 su actividad es muy efectiva en la prevención de la destrucción del cartílago.¹¹

La diacereína, es un componente purificado con estructura de antraquinonas; ha demostrado inhibir *in vitro*¹² e *in vivo*,¹³ la producción y actividad de la IL-1 y la secreción de metaloproteasas,¹⁴ sin afectar la síntesis de prostaglandinas.¹⁵ En modelos animales, la diacereína ha mostrado efectos benéficos sobre el cartílago para prevenir o reducir las lesiones macroscópicas y microscópicas de los tejidos articulares.^{16,17} Estudios clínicos de 2 a 6 meses de duración, la diacereína redujo significativamente, comparado con placebo, el dolor y la insuficiencia funcional en pacientes con OA de cadera y rodilla.^{18,19}

El meloxicam es un nuevo antiinflamatorio no esteroideo derivado del ácido enólico, tiene una potente actividad antiinflamatoria, junto con un buen perfil de tolerancia gastrointestinal y renal.

El meloxicam se absorbe rápidamente después de una dosis oral, se distribuye predominantemente a compartimentos altamente perfundidos, como la sangre, el hígado y los riñones.

Las asociaciones de agentes analgésicos conteniendo dos o más compuestos son ampliamente usadas en la terapéutica, muchas de estas asociaciones son formuladas en un intento de producir mayores efectos analgésicos.

En el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV) en junio 2004 se realizó un estudio preclínico titulado “Determinación de potencia, eficacia y tipo de sinergismo analgésico que produce la combinación Meloxicam-Diacereína por

vía oral”, el estudio fue un modelo experimental, en el cual se estableció una artritis gótica en la rata, y en forma posterior se comparó en los animales con esta alteración la eficacia analgésica de la combinación meloxicam/diacereína, las conclusiones establecidas fueron: La diacereína por sí sola no generó efectos analgésicos iniciales mientras que la combinación con meloxicam mostró eficacia analgésica superior a la mostrada por meloxicam en administración en dosis individuales. En cuanto al inicio de acción, el meloxicam administrado sólo generó más tarde su efecto analgésico, mientras que la combinación con diacereína presentó un más rápido inicio de acción (*Data on file*). Por otro lado se observó con la combinación diacereína/meloxicam un efecto de analgesia más prolongado que con la administración de meloxicam en forma individual.

Material y métodos

La población de estudio incluyó a sujetos con presencia de enfermedad sintomática, definida por la aparición de dolor de cadera y/o rodilla por al menos un mes, durante los dos meses previos al inicio del estudio, y un índice funcional de Lequesne que cumpliera con al menos tres de los puntos. El criterio radiológico fue que el espacio en la articulación tuviera un ancho de entre 1 a 3 mm. Evaluación de dolor utilizando la escala visual analógica (EVA).

Los sujetos fueron excluidos de este estudio si no cumplieron todos los criterios de inclusión, o si cumplieron alguno de los criterios de exclusión, en el momento de ingresar al estudio (por ej. mujeres embarazadas o en período de lactancia).

Este estudio fue controlado de manera aleatoria a recibir una cápsula diaria no distingible, de la combinación diacereína 50 mg/meloxicam 15 mg a los pacientes del grupo 1 comparado a los pacientes del grupo 2 que recibieron meloxicam 15 mg, durante 60 días de seguimiento. Fue prospectivo, al azar y doble ciego. Se condujo siguiendo los lineamientos con la declaración de Helsinki (1964) y su revisión (1975).

Los pacientes se asignaron de manera aleatoria a recibir una cápsula no distingible, bien de la combinación diacereína 50 mg/meloxicam 15 mg o meloxicam 15 mg. Una cápsula diaria por vía oral durante 60 días.

Los sujetos no debieron recibir ningún otro AINE sistémico durante el período comprendido entre los 2 días inmediatamente anteriores a la admisión y la conclusión de los procedimientos posteriores al tratamiento. Exclusivamente los medicamentos de estudio.

Criterios de inclusión

Los pacientes debían tener una edad comprendida entre los 18 y 85 años; dolor en cadera y/o rodilla de al menos un valor de 5 en una escala visual analógica (EVA), una

puntuación de 4 a 15 en el índice de Lequesne (siendo 24 el máximo posible para dicho instrumento), evidencia radiográfica de artrosis de rodilla y/o cadera definida como al menos grado 2 según la clasificación de Kellgren y Lawrence²³ dolor persistente de rodilla y/o cadera durante un período de reposo de la toma de AINE de dos semanas de duración, comprensión, capacidad y disposición para responder los cuestionarios. Además de haber otorgado su consentimiento por escrito para participar en el estudio. Mujeres con potencial de embarazarse debieron estar usando un método adecuado de anticoncepción para evitar el embarazo durante todo el estudio. Debieron a su vez contar con una prueba de embarazo negativa en orina.

B: Criterios de exclusión

Los sujetos con cualquiera de las siguientes condiciones no fueron elegibles para su participación en este estudio:

- Mujeres embarazadas o incapaces de usar método anticonceptivo.
- Mujeres lactando.
- Menores de 18 años de edad.
- Sujetos con enfermedad ácido péptica.
- Sujetos con terapia actual con inhibidores de bomba, inhibidores de receptores H₂, antiácidos.
- Sujetos con sangrados o tiempo de protombina prolongado.
- Sujetos con falla en cualquier órgano o sistema que contraindique el uso de diacereína o meloxicam.
- Sujetos con hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.
- Ausencia de alteraciones radiográficas de OA.
- Grado IV de Artrosis.
- Sujetos con insuficiencia renal.
- Antecedentes de tratamiento previo farmacológico para OA en los 2 meses previos al ingreso.

Procedimiento

Se estudiaron 100 pacientes de la Consulta externa de Ortopedia y Traumatología del Hospital Dr. Ángel Leaño de la Universidad Autónoma de Guadalajara que cumplieron con los criterios de selección del estudio. Se aleatorizaron a dos grupos de tratamiento en partes iguales. Tuvieron un período de 60 días de tratamiento por vía oral de la combinación Diacereína/ meloxicam comparado con la administración individual de meloxicam. El control de los medicamentos fue llevado a cabo por un solo investigador, se realizó la valoración y recabó toda la información clínica.

La dosis de la combinación fue Diacereína 50 mg/ meloxicam 15 mg una cápsula administrada por vía oral diariamente durante un período de 60 días. Comparada con meloxicam 15 mg una cápsula por vía oral diariamente por un período de 60 días.

Se realizó historia clínica en donde se incluyó sintomatología específica, solicitando que el paciente identificara

la rodilla y/o cadera más sintomática en la visita basal y que refiriera a esa rodilla y/o cadera sus evaluaciones posteriores. Se realizó examen físico, valoración de dolor por medio de la Escala Análoga Visual (EVA), la cual consiste en una línea recta, habitualmente de 10 cm de longitud, con las leyendas “SIN DOLOR” y “DOLOR MÁXIMO” en cada extremo, el paciente anota en la línea el grado de dolor que siente de acuerdo a su percepción individual, midiendo el dolor en centímetros desde el punto cero (“SIN DOLOR”) y en el otro extremo (“MÁXIMO DOLOR”), estudio radiográfico, se aplicó cuestionario breve para la evaluación de funcionalidad (Índice de Lequesne).

En el caso de mujeres en edad reproductiva se realizó prueba de embarazo en orina. El investigador proporcionó los artículos de prueba y dio instrucciones para su administración y programó a los sujetos para sus visitas de seguimiento. Se realizaron 3 visitas; Visita Basal (día 1), Visita de Tratamiento (día 30) visita de seguimiento (día 60), y fueron registrados los eventos adversos.

Evaluación de eficacia

Éxito estructural: la estructura de la rodilla y/o cadera modificada por OA fue evaluada radiológicamente al inicio y final del tratamiento. El espacio articular fue cuantificado por un observador, a quien no se le comunicó la identificación del paciente, el fármaco de estudio, ni la señal de lesión previa de rodilla y/o cadera.

Éxito sintomático: Se evaluó el deterioro funcional con intervalo de un mes, utilizando el índice de Lequesne, el cual valora la función del paciente basado en las respuestas a un cuestionario de actividades diarias durante la semana previa, con puntaje de 0 a 24.

Se evaluó el dolor con escala visual análoga (EVA) y el consumo adicional de terapia analgésica.

Evaluaciones de seguridad

En cada visita, el investigador evaluó los parámetros de seguridad en base a la presencia de eventos adversos.

Análisis estadístico

Se calculó que incluir a 50 pacientes en cada grupo de tratamiento sería suficiente para establecer una diferencia en la progresión del acortamiento en el espacio articular, el deterioro funcional con un intervalo de un mes, utilizando el índice de Lequesne, y evaluación de dolor con Escala Análoga Visual (EVA).

La eficacia primaria fue evaluada con los cambios en dolor e incapacidad funcional en cada grupo de tratamiento.

El punto final de eficacia primaria del estudio fue la progresión radiológica de la OA evaluada midiendo el cambio en el ancho del espacio mínimo articular de la rodilla y/o cadera afectada. Este punto fue expresado como la proporción de pacientes con un empeoramiento radio-

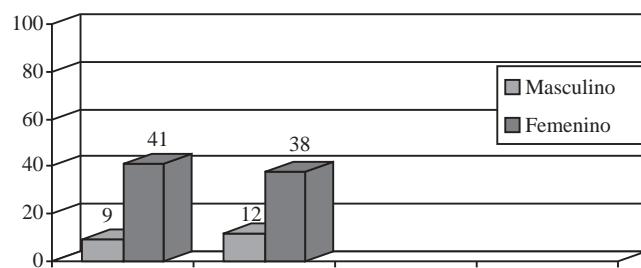
lógico, definido como una reducción del espacio articular de al menos 0.5 mm.

Resultados

Un total de 100 pacientes ingresaron al estudio; al final de los 60 días, los 50 pacientes (100%) del grupo 1 completaron el estudio y solamente 48 de los 50 pacientes (96%) del grupo 2 concluyeron el estudio. Dos sujetos abandonaron el estudio (grupo 2), las razones principales para el abandono fue el no haber acudido a visita 3 y el no haber sido posible localizarlos por vía telefónica.

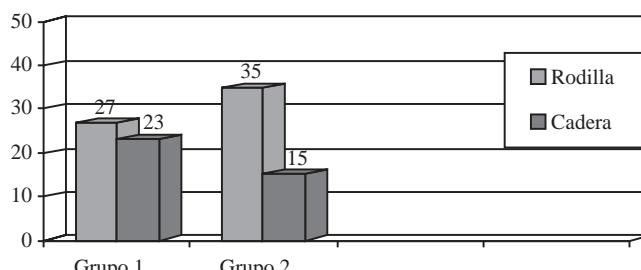
El estudio incluyó 21 pacientes del sexo masculino (21%) y 79 del sexo femenino (79%) (*Gráfica 1*).

Grupo 1: Cuarenta y un pacientes del sexo femenino (82%) y 9 pacientes (18%) del sexo masculino. En el grupo 2: Treinta y ocho pacientes del sexo femenino (76%) y 12 sujetos del sexo masculino (24%).



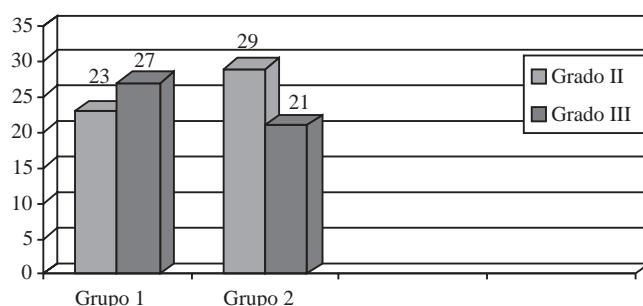
Gráfica 1. Relación en base a sexo.

Sesenta y dos pacientes (62%) tuvieron afectada la articulación de la rodilla y 38 sujetos (38%) la articulación de la cadera. Grupo 1: rodilla 27 sujetos (54%), cadera 23(46%). Grupo 2: rodilla 35 (70%) y, cadera 15 (30%) (*Gráfica 2*).



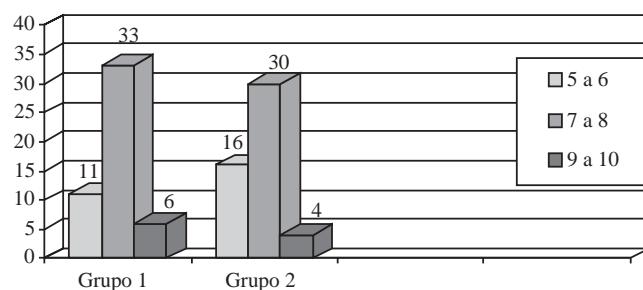
Gráfica 2. Región anatómica afectada.

El grado de artrosis se estableció según la clasificación de Kellgren y Lawrence; Grupo 1 Diacereína/ Meloxicam, 23 pacientes (46%) presentaron grado 2; en 27 sujetos (54%) grado 3 (disminución moderada del espacio articular). En el grupo 2: Veintinueve pacientes (58%) grado 2; y en 21 pacientes (42%) grado 3 (*Gráfica 3*).



Gráfica 3. Grado de artrosis.

La evaluación de dolor por medio de la Escala Análoga Visual (EVA), en el Grupo 1: Diacereína/ Meloxicam, 11 sujetos (22%), mencionaron un valor de 5-6, treinta y tres pacientes (66%) 7-8 y seis pacientes (12%) 9-10 en la visita basal. En el grupo 2: los valores que otorgaron los pacientes con respecto a la evaluación de dolor con escala análoga visual (EVA) fue: en 16 pacientes (32%) dieron un valor de 5 a 6, treinta sujetos (60%), valor de 7 a 8, y en 4 sujetos (8%) 9-10 (*Gráfica 4*).

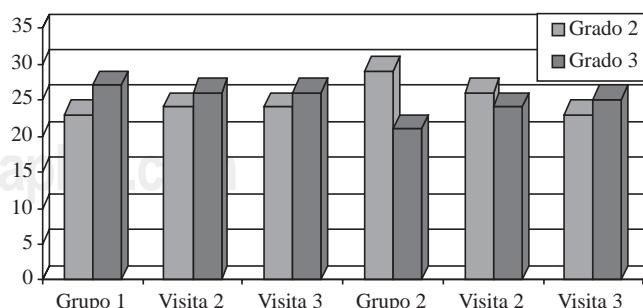


Gráfica 4. Evaluación de dolor. Escala análoga visual (EVA) visita basal.

Resultados

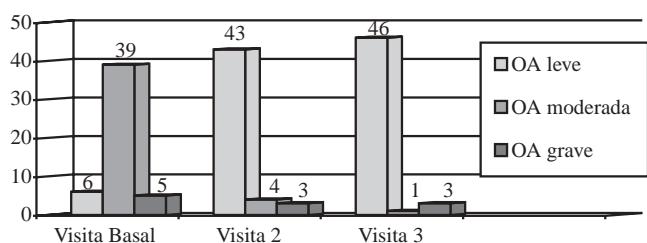
Eficacia

La tasa de progresión radiológica del estrechamiento articular durante el estudio se mantuvo sin incremento en el grupo 1 Diacereína / Meloxicam. En el grupo 2: se apreció en 7 pacientes (14%) modificaciones del espacio articular de < 0.5 mm (*Gráfica 5*).



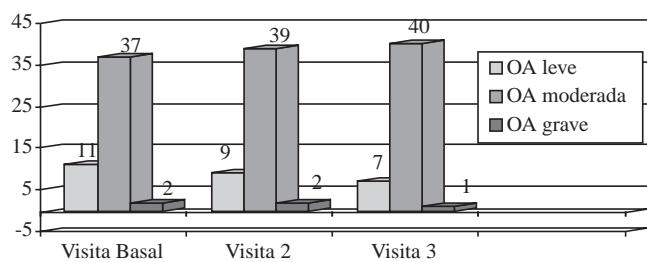
Gráfica 5. Grado de artrosis.

El índice de funcionalidad (Índice de Lequesne) fue significativamente menor en el grupo diacereína/meloxicam en comparación con el grupo de meloxicam individual (*Gráfica 6*).



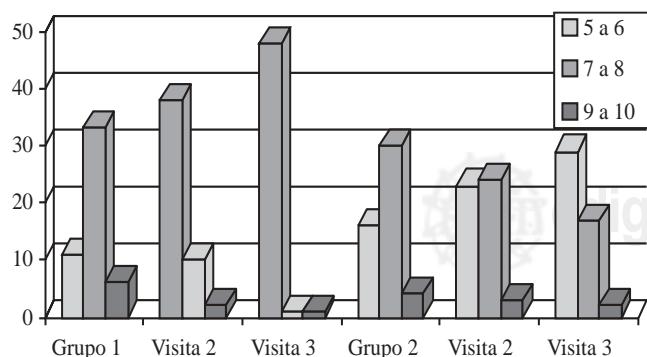
Gráfica 6. Grupo 1: diacereína/meloxicam índice de Lequesne.

En el grupo 2: se establecieron modificaciones en el índice de funcionalidad (Índice de Lequesne) en forma mínima (*Gráfica 7*).



Gráfica 7. Grupo 2: Índice de Lequesne

En la evaluación de dolor por escala análoga visual, los pacientes mencionaron cambios considerables decrecientes en la intensidad, con respecto a visita basal en el Grupo Diacereína/ Meloxicam, en el grupo de Meloxicam individual los cambios no fueron significativamente diferentes en relación a la visita basal (*Gráfica 8*).



Gráfica 8. Evaluación dolor escala análoga visual.

Seguridad

La presencia de “orina color obscura” fue el efecto adverso más frecuente reportado en 10 pacientes (20%), en el grupo Diacereína/ Meloxicam. En el grupo 2 se reportaron en 4 pacientes (8%) trastornos digestivos que no ameritaron modificar la terapia. Los cambios en la coloración de la micción ocurrieron usualmente dentro de los primeros tres días y desaparecieron al cabo de 24 a 48 h con indicación de incremento del consumo de líquidos. En ninguno de los casos amerito suspender la terapia.

El análisis de tolerabilidad global durante el estudio fue clasificado como excelente por un 97% de los pacientes en el grupo diacereína/ meloxicam, bueno en un 3%. La evaluación en el grupo 2 fue: Bueno en 9% de los pacientes y referido como malo en 39%.

Discusión

Este estudio controlado de 60 días de duración, incrementa nuestro conocimiento sobre la evolución natural de OA de rodilla y/o cadera, existe evidencia suficiente de que al modificar favorablemente la historia natural de la OA en términos de cambios estructurales, se logrará beneficio clínico a largo plazo en una gran proporción de pacientes.

Recientemente han aparecido una serie de artículos que mencionan los riesgos del uso de inhibidores de COX-2, incluso han salido del mercado por instrucciones de la FDA, sin embargo, en la mente del médico surgen muchas dudas al respecto, debido a las grandes controversias existentes. El meloxicam es estructuralmente diferente de los otros inhibidores de la COX-2, pertenece al grupo de los oxicanes, además, investigadores han demostrado que el meloxicam tiene un nivel significativo de inhibición de la COX-1 y esto puede explicar la ausencia de eventos adversos cardiovasculares.

Los pacientes en este análisis de 60 días no mostraron progresión de la enfermedad OA, tuvieron valores decrecientes significativos, en el índice de funcionalidad (Lequesne), comparados con el grupo control. Y una disminución global en la evaluación de dolor.

Los efectos colaterales estuvieron más relacionados con los cambios de coloración de la orina, fenómeno esperado, debido a la eliminación urinaria de un metabolito de la diacereína, sin ninguna relevancia clínica.

Conclusiones

El estudio demostró que diacereína/ meloxicam, evita la progresión de la enfermedad OA, mejora el índice de funcionalidad y la calidad de vida del pacientes con OA, además, contribuye a disminuir los riesgos de eventos adversos, ya que la combinación diacereína 50 mg / meloxicam 15 mg potencializa su efecto analgésico y disminuye

el riesgo de eventos adversos, comparado, con terapias con otros AINEs.

Su cómoda posología (1 cápsula al día) permite apego al tratamiento en la OA aguda sintomática, aminora la discapacidad física, dando como resultado una mejoría en la calidad de vida, permitiendo al médico continuar con terapia condro- protectora (Diacereína 50 mg) a largo plazo.

Bibliografía

1. Dahms M, Lotz R, Lang W, Renner U, Bayer G, Spahn-Langguth H: Elucidation of phase I and phase II metabolic pathways of rhein: species differences and their potential relevance. *Drug Metab Dispo* 1997; 25(4): 442-452.
2. Moore AR, Greenslade KJ, Alan CA, Willoughby DA: Effects of diacerein on granuloma induced cartilage breakdown in the mouse. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6(1): 19-23.
3. Tamura T, Kasaka N, Ishiya J, Sato T, Nagase H, Ito A: Rhein, an active metabolite of diacerein, down-regulates the production of pro-matrix metalloproteinases-1, -3, -9 and -13 and up regulates the production of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in cultures rabbit articular chondrocytes. *Trauma Osteoarthritis Cartilage* 2001; 9(3): 257-263.
4. Tamura T, Ohmori K: Rhein, an active metabolic of diacerein, suppresses the interleukin-1 α -induced proteoglycan degradation in cultured rabbit articular chondrocytes. *Jpn J Pharmacol* 2001; 85(1): 101-104.
5. Ito A, Nose T, Takahashi S, Mori Y: Cyclooxygenase inhibitor augment the production of pro-matrix metalloproteinase 9 (progelatinase B) in rabbit articular chondrocytes. *Lett* 1995; 360(1): 75-79.
6. Yaron M, Shirazi I, Yaron I: Anti-interleukin-1 effects of diacerein and rhein in human osteoarthritic synovial tissue and cartilage cultures. *Osteoarthritis Cartilage* 1999; 7(3): 272-280.
7. Sanchez C, Mathy-Hartert M, Deberg MA, Ficheux H, Regnister JY, Henrotin YE: Effects of rhein on human articular chondrocytes in alginate beads. *Biochem Pharmacol* 2003; 65(3): 377-388.
8. Tamura T, Ohmori K: Diacerein suppress the increase in plasma nitric oxide in rat adjuvant-induced arthritis. *Eur J Pharmacol* 2001; 419(2-3): 269-274.
9. Felisaz N, et al: Stimulating effect of diacerein on TGF-beta1 and beta2 expression in articular chondrocytes cultured with and without interleukin-1. *Osteoarthritis Cartilage* 1999; 7(3): 255-264.
10. Spencer CM: Diacerein. *Drugs* 1997; 53(1): 98-106, discussion 107-108.
11. Mendez AF: Diacerein and rhein prevent interleukin-1 beta-induced nuclear factor-Kappa b activation by inhibiting the degradation of inhibitor kappa b-alpha. *Pharmacol Toxicol* 2002; 91(1): 22-28.
12. Tamura T, Yokoyama T, Ohmori K: Effects of diacerein on indomethacin-induced gastric ulceration. *Pharmacology* 2001; 63(4): 228-233.
13. Pelletier JP, Mineau F, Boileau C, Martel-Pelletier J: Diacerein reduces the level of cartilage chondrocyte DNA fragmentation and death in experimental dog osteoarthritic cartilage at the time that it inhibits caspase-3 and inducible nitric oxide synthase. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(2): 171-177.
14. Yaron M: Anti-interleukin-1 effects of diacerein and rhein in human osteoarthritic synovial tissue and cartilage cultures. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 7(3): 272-280.
15. Harrison: Dolor en la espalda y en el cuello. 13º edición. Principios de Medicina Interna. Editorial Panamericana Volumen 1 pp 83.
16. Bosch HC, Sigmund R, Hettich M: Efficacy and tolerability of intramuscular and oral Meloxicam in patients with acute lumbago: a comparison with intramuscular and oral piroxicam. *Curr Med Res Opin* 1997; 14(1): 29-38.
17. Engelhardt G, Boyel R, Schnitzler C, Utzmann R: Meloxicam influence on arachidonic acid. Metabolism. Part II. *In vivo* findings. *Biochem Pharmacol* 1996; 51(1): 29-38.
18. Lipscomb GR, Gallis N, Armstrong G, Rees WD: Gastrointestinal tolerability of meloxicam and piroxicam: a double-blind placebo-controlled study. *Br J Pharmacol* 1998; 46(2): 133-137.
19. Martindale: The Extra Pharmacopoeia. 31th edition pp 1017-1036.
20. Smith CM: Relajantes musculares. Farmacología Smith/Reynard. De. Panamericana 1993: 353-359.
21. Kellgren JH, Lawrence JS: Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1957; 16(4): 494-501.

