

Resultados clínicos con el condromodulador diacereína para osteoartrosis de rodilla leve-moderada. Ensayo clínico controlado, aleatorizado, cegado, multicéntrico

Joel Estrada Vázquez,* Juan Carlos Mejía Herrera,**
José Gerardo Garza Garza***

RESUMEN

Objetivo: Aunque la diacereína se introdujo desde 1994 en otros países, la literatura actual no ha establecido su función definitiva en los condroprotectores, según la revisión de Cochrane. El objetivo del estudio es demostrar los efectos de la diacereína en pacientes con artrosis basándose en la valoración funcional con escala análoga del dolor, el índice de la *Knee Society* y el índice *Western Ontario and McMaster Universities Arthritis (WOMAC index)*. Probamos la hipótesis nula de que no hay diferencia entre el tratamiento con y sin diacereína en términos de alivio de dolor o mejoría de la función. **Métodos:** 100 pacientes con artrosis de rodilla se dividieron aleatoriamente en dos grupos, siendo el grupo 1 de pacientes con tratamiento sólo antiinflamatorio y el grupo 2 de pacientes con antiinflamatorio más diacereína. Se les dio seguimiento por seis meses. Se aplicaron el índice de WOMAC, el *Knee Society Score* modificado y la escala visual análoga. **Resultados:** Ambos grupos mostraron mejoría desde la valoración inicial con el índice WOMAC,

SUMMARY

Objective: Although diacerein was introduced in 1994 in other countries, the current literature has not established a defined role for chondroprotectives according to Cochrane. The aim of the study is to demonstrate the effects of diacerein in osteoarthritis patients based on functional assessment with analog pain scale, index *Knee Society* and *Western Ontario and McMaster Universities Arthritis index (WOMAC index)*. We tested the null hypothesis of no difference between treatment with and without diacerein in terms of pain relief and improved function. **Methods:** 100 patients with osteoarthritis of the knee were randomly divided into two groups, with group 1 patients with only anti-inflammatory treatment and group 2 patients with inflammatory plus diacerein. They were followed for 6 months. WOMAC index, the modified *Knee Society Score* and visual analog scale were applied. **Results:** Both groups showed improvement from the initial assessment on WOMAC index but significant

* Traumatólogo en Hospital Metropolitano SSNL, Médico adscrito de Traumatología en Hospital Regional Monterrey, ISSSTE.

** Traumatólogo en Hospital General de Zona Núm. 21 IMSS, Monterrey N.L.

*** Médico Residente de 2º año de Traumatología y Ortopedia en Hospital Regional Monterrey, ISSSTE.

Hospital Regional ISSSTE, Monterrey, N.L.

Dirección para correspondencia
Dr. Joel Estrada Vázquez
Av. López Mateos 122,
Col. Burócratas Federales, 64380, Monterrey, N.L., México.
Correo electrónico: drjoelstrada@hotmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/orthotips>

pero hubo diferencia significativa después de seis meses para los tres puntajes. Las mujeres presentaron mejoría significativa en sólo una de seis posibles combinaciones de evolución-tratamiento (índice WOMAC), mientras que los hombres evidenciaron mejoría significativa en cinco de seis (todas las mediciones, excepto la *Knee Society Score*). **Conclusión:** Se detectaron diferencias entre los pacientes tratados con y sin diacereína con respecto al alivio de dolor o mejoría de la función al cabo de seis meses de seguimiento. Las mujeres tuvieron menor respuesta al tratamiento en comparación con los hombres en las tres escalas de valoración.

Palabras clave: Artrosis, rodilla, antiinflamatorio, dolor, tratamiento.

*difference at 6 months for the 3 scores. Women showed a significant improvement in only 1 of 6 possible combination of evolution-treatment (WOMAC index), while men showed significant improvement in 5 out of 6 (all measurements except the Knee Society Score). **Conclusion:** Differences between patients with and without diacerein with respect to pain relief and improved function at 6 months follow up. Women showed lower response to treatment compared to men in the 3 evaluation scales.*

Key words: Osteoarthritis, knee, anti-inflammatory, pain, treatment.

INTRODUCCIÓN

La artrosis de rodilla o enfermedad articular degenerativa es la principal causa de discapacidad crónica en adultos mayores en los países desarrollados. Se estima que cerca de 70% de las personas mayores de 65 años presenta algún síntoma de artrosis, porcentaje que sube a 80% a los 75 años. Se realizan anualmente en Estados Unidos 200,000 artroplastias por año, siendo este grupo una minoría de los pacientes con gonartrosis.¹

La mayoría de los pacientes evitan la cirugía tratándose de manera conservadora con fármacos modificadores de los síntomas, tales como, analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos o inyecciones intraarticulares de corticosteroides o viscosuplementación (ej. hilano G-F20).

Las nuevas opciones incluyen fármacos modificadores de la estructura articular, los cuales se dividen en fármacos sintomáticos de acción lenta y fármacos modificadores de la evolución.

En estudios previos se ha comparado la diacereína con placebo y combinada o no con antiinflamatorios con resultados variables respecto al alivio de dolor y mejoría de la función. Los escasos estudios no permiten establecer su función definida en los condroprotectores en el tratamiento de la artrosis de rodilla.

En este estudio se describen los resultados de un estudio prospectivo de casos y controles en el que se compara la eficacia de la diacereína en la artrosis de rodilla en 100 pacientes. Probamos la hipótesis nula de que no hay diferencia entre la administración con o sin diacereína en términos de alivio de dolor o función según los instrumentos de medición validados para dolor y función.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron los pacientes revisados en la consulta diaria del autor desde enero de 2006 a febrero de 2007 con dolor de rodilla que cumplieron los criterios de inclusión, en los cuales se descartaron los criterios de exclusión.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con evidencia radiográfica de artrosis sintomática y sin satisfacción con el tratamiento conservador previo y que cumplieran los criterios del *American College of Rheumatology* para artrosis de rodilla. Los criterios son dolor de rodilla con osteófitos en las radiografías y al menos uno de los siguientes: edad mayor de 40 años, rigidez matutina con duración de al menos 30 minutos y crepitación al movimiento.

Para el propósito del trabajo, la artrosis sintomática se definió como el dolor con el apoyo en algún compartimiento con uno o más de los datos radiológicos, tales como pérdida del espacio articular, formación de osteófitos, esclerosis subcondral o quistes subcondrales.

Se excluyeron pacientes con lesión meniscal, inestabilidad, deformidad en varo-valgo, tendinitis, antecedente de artropatía por cristales o inflamatoria, artropatía neuropática o inyección intraarticular de esteroides o ácido hialurónico en los tres meses previos al inicio del tratamiento. También se excluyeron pacientes con datos radiológicos de condrocalcinosis (aparición de quistes subcondrales múltiples) o artritis reumatoide (afectación simétrica, osteoporosis periarticular y ausencia de esclerosis subcondral) y artrosis severa (esta última definida como la pérdida total del espacio articular). Se eliminaron pacientes que se pierdan durante el seguimiento. Se solicitó consentimiento informado al paciente. Se recabó información respecto a edad, género, índice de masa corporal (IMC), lado afectado, uso previo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) y ocupación.

Se solicitaron radiografías anteroposterior (AP) y lateral de rodilla. Los hallazgos en las radiografías iniciales se graduaron en leve y moderado a severo según los criterios de Fairbank. Se graduó y registró cada compartimiento.

La artrosis leve se definió como la pérdida de < 25% del espacio y/o evidencia de formación de osteófitos. La artrosis moderada se definió como la disminución del espacio al menos de 75%, típicamente hay cambios subcondrales y formación de osteófitos.

Se distribuyeron los pacientes en dos grupos de forma aleatoria. Se aplicó diacereína en forma cegada para el paciente y el investigador por un segundo médico.

Se aplicó a los pacientes el puntaje de Insall modificado en 1993 de la *Knee Society Score* (KSS), el cual da un máximo de 100 puntos, el Índice de Osteoartritis de la Universidad de Western Ontario y McMaster (WOMAC Index) y la escala análoga de dolor posterior a caminar 20 metros como instrumentos para valorar la evolución y respuesta al tratamiento.

El índice de WOMAC se obtuvo a partir de un autocuestionario según las indicaciones de los desarrolladores. Con el índice de WOMAC un puntaje menor significaba mejor evolución, siendo el resultado 0 el mejor y 96 el peor, basándose en el dolor, rigidez y dificultad para las actividades de la vida diaria. Es una encuesta que incluye preguntas sobre el dolor, la rigidez y la función física (como la capacidad ambulatoria).

Con el *Knee Society* los resultados se graduaron como deficiente con puntaje menor de 60, moderado con puntaje de 60-69, bueno con 70-84 y excelente de 85-100.

La escala visual análoga del dolor (EVA) se valoró de 0 a 100, el puntaje menor representaba el menor dolor. Los tres instrumentos de medición se realizaron al inicio del estudio y se repitieron al cabo de tres y seis meses. Se registraron efectos colaterales al inicio del tratamiento y después de tres y seis meses.

Método estadístico

Los cálculos se obtuvieron con el paquete estadístico SPSS (programa estadístico usado para investigación de mercado). Debido a que los histogramas de los datos indicaban que las variables tenían distribución anormal, se aplicaron técnicas estadísticas no paramétricas para el análisis de los datos. El *test* de Friedman se realizó por separado para cada grupo de estudio para valorar los cambios en el tiempo respecto a las variables no-nominales.

El *test* de Mann-Whitney se efectuó para comparar los grupos con respecto a las variables no nominales. La comparación de los grupos respecto al género se hizo con el *test* de chi cuadrada (χ^2).

El nivel de significancia se estableció en 0.05 para los *test*. Para los propósitos del estudio sólo se analizó una de las rodillas. La inclusión de al menos 36 pacientes por grupo aseguró 80% de poder estadístico para detectar diferencias significativas entre los grupos, si la probabilidad de que una observación en un grupo fuera menor que la otra de 0.069, con base en el *test* de Mann-Whitney con un nivel de significancia de 0.05. El muestreo es secuencial, se ingresa al estudio a todos los pacientes que consulten el centro de estudio y que cumplan los criterios de inclusión.

RESULTADOS

Se analizaron 100 pacientes, de los cuales 50 formaron el grupo 1, se les dio tratamiento sólo con antiinflamatorios y 50 casos formaron el grupo 2 a quienes se les trató con diacereína 100 mg/día.

Se dio seguimiento por seis meses al total de los pacientes. No hubo diferencias significativas entre los grupos respecto a edad, género, peso, índice de masa corporal, antecedente en el consumo de AINE's y lado afectado. El *cuadro 1* muestra los datos demográficos y parámetros clínicos.

Se detectó una diferencia significativa entre los grupos en la severidad radiológica de la enfermedad ($p = 0.07$), con más pacientes con artritis moderada en el grupo de la diacereína (29 de 50, lo que representa 58%), comparado con el grupo sin diacereína (14 de 50, que equivale a 28%) y más pacientes con artrosis leve y severa en el grupo sin diacereína comparado con el grupo con diacereína (32% leve y 40% severa comparado con 14 y 28% respectivamente).

A pesar de estas divergencias, entre los grupos no hubo diferencia significativa respecto a la evaluación funcional de base, siendo p de 0.94 para el índice WOMAC, p de 0.78 para el *Knee Society Score* y p de 0.18 para la escala visual análoga. Con los datos disponibles se estableció análisis de los subgrupos, definiendo los subgrupos según la clasificación radiológica de artrosis, sin afectar los resultados comparados entre los grupos tratados. El *cuadro II* muestra los cambios en los puntajes durante el seguimiento.

Respecto a la mejoría dentro de los grupos, el índice de WOMAC mejoró con respecto al inicial en ambos grupos, siendo de 55 a 45 puntos en el grupo sin diacereína y de 54 a 34 en el grupo con diacereína con $p = 0.05$, pero sólo después de seis meses.

Los puntajes de la KSS no mejoraron significativamente en los pacientes del grupo sin diacereína 58 a 68 puntos, $p = 0.15$ y sí mejoraron 58 a 76, $p = 0.05$ en los pacientes con diacereína.

Cuadro I. Datos demográficos y parámetros clínicos. (Muestra los datos analizados de pacientes tratados con antiinflamatorio solo y combinado con diacereína).					
Tratamiento	Edad	Peso	IMC	% Sexo Femenino	% Uso AINE's
AINE solo	62 (38-83)	86 (40-142)	29.3	56	58
AINE + diacereína	62 (40-80)	86 (48-140)	28.7	52	65
Valor de p	0.97	0.96	0.82	0.69	0.41
Valores presentados como la media, con rango entre paréntesis.					

Cuadro II. Cambios en los puntajes durante el seguimiento. (Muestra los datos de las tres escalas en seguimiento de los pacientes tratados con diacereína y sin diacereína).			
Tratamiento	WOMAC	<i>Knee Society</i>	Escala visual análoga
Sin diacereína			
Antes trat.	55	58	64
3 meses	42	66	52
6 meses	45	68	52
Valor de p*	< 0.01	0.06	0.28
Diacereína			
Antes trat.	54	58	70
3 meses	41	69	45
6 meses	34	76	42
Valor de p	0.05	0.05	0.05
* El valor de p se refiere a los cambios en el tiempo para cada grupo, basado en el <i>test</i> de Friedman, la p de < 0.05 se consideró significativa. No se detectaron diferencias significativas entre los grupos en los tres instrumentos de medición al seguimiento, según el <i>test</i> de Mann-Whitney.			

Los puntajes de la (EVA) mejoraron en los pacientes con diacereína de 70 a 42, $p = 0.05$, pero no en los pacientes sin diacereína (64 a 52, $p = 0.28$).

Se encontraron diferencias significativas entre los grupos tratados con respecto al índice WOMAC, puntaje de la *Knee Society* y escala visual análoga al cabo de seis meses de tratamiento.

Diferencias de género

Las mujeres mostraron una notable mejoría en sólo una de seis posibles combinaciones de evolución-tratamiento (índice WOMAC para pacientes tratados con diacereína), mientras que los hombres presentaron mejoría en cinco de seis combinaciones posibles (todas las mediciones, con excepción del puntaje de la *Knee Society* modificado para pacientes con diacereína). No fue posible explicar estas diferencias en género por diferencias en edad o severidad de la enfermedad (*Cuadro III*).

Falla del tratamiento: no hubo abandonos en el tratamiento, pero se reportaron síntomas gastrointestinales en 10%, los cuales fueron tratados de forma sintomática cediendo totalmente al inicio del tratamiento.

Cuadro III. Diferencias en género. (Se muestra la evolución de ambos géneros valorados con las escalas Índice de Osteoartritis de la Universidad de Western Ontario y McMaster (WOMAC Index), <i>Knee Society Scale</i> (KSS) y Escala Visual Análoga (EVA)).			
Género	WOMAC	<i>Knee Society</i>	Escala visual análoga
Femenina sin diacereína			
Antes trat. (25) [†]	60	56	59
3 meses	48	62	57
6 meses	48	59	68
Valor de p*	0.16	0.72	0.73
Femeninas con diacereína			
Antes trat. (25) [†]	54	53	69
3 meses	46	68	46
6 meses	36	70	45
Valor de p	0.05	0.39	0.05
Masculino sin diacereína			
Antes trat. (25) [†]	54	66	70
3 meses	30	85	37
6 meses	38	86	36
Valor de p*	< 0.01	0.02	<0.01
Masculino con diacereína			
Antes trat. (25) [†]	54	62	70
3 meses	28	74	37
6 meses	24	67	64
Valor de p	< 0.05	0.17	0.05

* El valor de p se refiere a los cambios sobre el tiempo para cada grupo, basado en el *test* de Friedman, la p de < 0.05 se consideró significativa.
[†] = Cantidad de pacientes.

DISCUSIÓN

Durante la conferencia de la OARS (*Osteoarthritis Research Society*) en mayo de 1996, los medicamentos utilizados en la terapéutica de la artrosis se clasificaron según su efecto de acción sintomática y/o de acción modificadora del curso de la enfermedad.

Aunque los fármacos de acción sintomática rápida tienen la ventaja de mejorar los síntomas dolorosos de forma rápida y potente, no son capaces de modificar la evolución de la enfermedad; los síntomas reaparecen tras la suspensión del tratamiento; no están exentos de problemas de seguridad y pueden presentar problemas de interacción con otros medicamentos. Quizás debería restringirse su uso a tratamientos prolongados y/o en ancianos. Por otro lado, su costo puede ser más elevado, puesto que a veces se asocian a gastroprotectores.

A pesar de que los fármacos de acción sintomática lenta (SYSADOA «*Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis*») tienen un inicio de efecto lento, poseen como ventajas adicionales una eficacia global parecida a la de los AINE's y un efecto que se prolonga durante más tiempo, incluso durante algunos meses después de la supresión del tratamiento (efecto *carry over* o remanente). Por otra parte, se trata de productos que forman parte de la matriz del cartílago, son seguros y tienen baja relación costo/efectividad.

Mecanismos de acción de la diacereína

La diacereína mejora los signos y síntomas de la osteoartrosis a través de diferentes mecanismos evidenciados en trabajos de experimentación animal.

Inhibe la producción y modulación de la interleucina 1 (IL-1) estimulando la producción de factor de crecimiento transformante beta (TGF β).^{2,3}

Se ha demostrado que reduce la actividad colagenolítica al inhibir la activación del complejo activador de proteínas y estimula la síntesis de proteoglicanos y colágeno.⁴

Inhibe la quimiotaxis y la capacidad fagocítica de los polimorfonucleares y macrófagos.⁵

Inhibe *in vitro* la producción de iones superóxido de los granulocitos y la peroxidación lipídica.⁶

El mecanismo global es la inhibición de las citocinas proinflamatorias y procoagulables y la inhibición de la producción y liberación de enzimas que degradan el cartílago (colagenasa y estromelisin). El efecto de la diacereína es lento, no es visible hasta transcurridos 30-45 días y permanece al menos dos meses una vez suspendido el tratamiento.

Mathieu evaluó la capacidad de inhibir la IL-1 en ocho pacientes con OA a quienes se les administró diacereína (100 mg/24 horas) durante cuatro semanas, se les extrajo líquido sinovial mediante una artroscopia de rodilla, se les tomó muestras sanguíneas y se les recogió orina para evaluar la farmacocinética de la diacereína. Se evaluaron los resultados a 28 días. El índice Lequesne (puntuación de la gravedad [de 1 a 4, leve; de 5 a 7, mode-

rada; de 8 a 10, grave; de 11 a 13, muy grave; 14, extremadamente grave]) disminuyó de 10.9 a 7.3; la EVA de 68.1 a 30.8 y los resultados del análisis de la artrocentesis revelaron un descenso de la IL-1 (pg/ml) de 2.47 a 0.56 después de 28 días.⁷

Pelletier evidenció mayor eficacia en el control del dolor en el grupo tratado con diacereína frente a placebo en un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo multicéntrico. La dosis de 100 mg/24 horas de diacereína mostró diferencia significativa contra placebo en la EVA y el índice WOMAC. Cuatrocientos ochenta y cuatro pacientes diagnosticados por los criterios de la ACR de osteoartritis participaron en el estudio aleatorizado de tres dosis.⁸

Dougados estudió la capacidad de la diacereína de producir efectos modificadores de la estructura articular después del tratamiento a largo plazo, siendo el criterio primario de eficacia el cambio del estrechamiento del espacio articular. En el ensayo ECHODIAH prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico en un total de 507 pacientes con tres años de seguimiento se observó que el porcentaje global de pacientes con reducción de EEA fue mayor en el placebo que con la diacereína (64 versus 50.7%, $p < 0.05$). La evolución de la progresión radiológica fue significativamente menor con diacereína (media \pm DE, 0.18 ± 0.25 mm/año) que con placebo (media \pm DE, 0.23 ± 0.23 mm/año). Además, la progresión fue estable con placebo (0.19 mm/año, cada año), mientras que con diacereína se apreció un descenso de la misma (0.18 mm/primer año, 0.14 mm/segundo año, 0.13 mm/tercer año).⁹

Fagnani llevó a cabo un estudio fármaco-económico prospectivo, aleatorizado y multicéntrico en 207 pacientes con artrosis rodilla o cadera, se les organizó en dos grupos para la aplicación del tratamiento de la artrosis habitual o el mismo más la diacereína (D 100 mg/24 horas) durante seis meses. En las variables de eficacia se observó que en el grupo de la diacereína se producía un descenso en el consumo AINES y analgésicos, siendo a los seis meses de 26.1% y a los nueve meses de 14.6%, en el índice Lequesne de 24% en el grupo de la diacereína versus 13% en el estándar, $p < 0.05$ después de seis meses y en la magnitud del dolor cuantificado por la EAV 27/16%. En este trabajo también se evaluó la calidad de vida mediante la *Arthritis Impact Measurement Scale* y la *Nottingham Health Profile* que evidenciaron una visible mejora en el grupo de diacereína.¹⁰

Lequesne en un estudio doble ciego aleatorizado con 183 pacientes que padecían coxartrosis o gonartrosis, intentaron determinar si la diacereína era capaz de disminuir el dolor y el consumo de AINE's concomitante frente al placebo. La respuesta al tratamiento fue de 41% en el grupo de la diacereína frente a 24% en el grupo placebo ($p < 0.05$). La EAV tuvo un descenso medio de 20 a 9 en el grupo placebo, con persistencia de su efecto dos meses después de su interrupción. El consumo de AINE's fue significativamente menor en el grupo que recibía diacereína con menor incidencia de reacciones.¹¹

CONCLUSIÓN

El presente estudio reveló sólo efectos modestos desde la valoración inicial para los dos grupos, con diferencias significativas en la evolución a seis meses entre ambos grupos.

Este reporte es el primer estudio en México en pacientes con artrosis de rodilla seleccionados para comparar los efectos de la administración de diacereína con valoración funcional WOMAC, *Knee Society Score* y escala visual análoga.

Se empleó un sistema simple para clasificar los hallazgos radiográficos. No se utilizó la clasificación de Ahlback porque tres de las cuatro etapas tienen espacio articular obliterado. El presente trabajo identificó importantes diferencias en relación con el género en la respuesta al tratamiento con diacereína. Las mujeres tuvieron menor respuesta a ambos tratamientos, esta diferencia no se atribuyó a efectos de la edad o severidad de la enfermedad.

No hubo diferencia en los grupos respecto a parámetros demográficos, incluidos edad, género, peso, IMC, sólo se observaron diferencias respecto a la severidad de la enfermedad. Se detectaron más casos de artrosis moderada en el grupo de diacereína y más casos de artrosis leve y severa en el grupo sin diacereína. En ambos grupos hubo mejora de la función, pero sin diferencia significativa entre los tratamientos a tres y seis meses. La definición de respondedor al tratamiento se basa en la recuperación de 30% o más en las escalas de dolor o en el índice funcional.

Los efectos secundarios reportados fueron 10-20% gastrointestinales de intensidad moderada que desaparecen a los pocos días, siendo la diarrea leve el más frecuente.

Con base en los resultados de la literatura y de este estudio puede recomendarse la diacereína como tratamiento conservador en pacientes que consumen AINE's en forma excesiva, con mejoría respecto al dolor y a la función, según la valoración funcional.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Center for Health Statistics. National hospital discharge surveys, data tapes. Facts about Total Hip and Total Knee Replacement. Data extracted and analyzed by the American Academy of Orthopaedic Surgeons, Department of Research and Scientific Affairs. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1995.
2. Moore AR, Greenslade KJ, Alam CA, Willoughby DA. Effects of diacerein on granuloma induced cartilage breakdown in the mouse. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998; 6 (1): 19-23.
3. 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.
4. Pujol JP, Felisaz N, Boumediene K, Ghayor C, Herrouin JF, et al. Effects of diacerein on biosynthesis activities of chondrocytes in culture. *Biorheology*. 2000; 37: 177-184.
5. Saleh TS, Calixto JB, Medeiros YS. Effects of anti-inflammatory drugs upon nitrate and myeloperoxidase levels in the mouse pleurisy induced by carrageenan. *Peptides*. 1999; 20 (8): 949-956.
6. Pelletier JP, Mineau F, Fernandes JC, Duval N, Martel-Pelletier J. Diacerein and rhein reduce the interleukin 1beta stimulated inducible nitric oxide synthesis level and activity while stimulating cyclooxygenase-2 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. *J Rheumatol*. 1998; 25 (12): 2417-2424.
7. Mathieu P. Interleukin 1: Its role, its dosage, the difficulties in advances in arthritis. Results of a "pilot" study with diacerein (ART 50) in gonarthrosis. *Rev Prat*. 1999; Suppl 13: S15-8.

8. Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, Cohen P, Nahir MA, Choquette D, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group. *Arthritis Rheum.* 2000; 43 (10): 2339-2348.
9. Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazieres B, Vignon E, Lequesne M, et al. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the chondromodulating effect of diacerein in oa of the hip. *Arthritis Rheum.* 2001; 44 (11): 2539-2547.
10. Fagnani F, Bouvenot G, Valat JP, Bardin T, Berdah L, Lafuma A. Medico-economic analysis of diacerein with or without standard therapy in the treatment of osteoarthritis. *Pharmacoeconomics.* 1998; 13 (1 Pt 2): 135-146.
11. Lequesne M, Berdah L, Gerentes I. Efficacy and tolerance of diacerein in the treatment of gonarthrosis and coxarthrosis. *Rev Prat.* 1998; 48: S31-35.