

Edaravone dexborneol vs edaravone en ictus isquémico agudo (Xu et al., 2021)

Feruz Muratova.

Residente de Farmacología clínica, Hospital Universitario de la Princesa.

El accidente cerebrovascular, sigue siendo una de las principales causas de muerte y discapacidad a nivel mundial. A pesar de los avances significativos en el campo de la terapia de reperfusión, la eficacia de los fármacos neuroprotectores en los ensayos clínicos sigue siendo limitada.

El estrés oxidativo y los procesos inflamatorios desempeñan un papel clave en la patogénesis del ictus isquémico agudo (AIS). El estrés oxidativo aparece como resultado de la formación excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno (RNS) durante isquemia y reperfusión, lo que provoca daño en las membranas neuronales, proteínas y ADN, así como la alteración de la barrera hematoencefálica y el desarrollo de edema cerebral. [1–2]

La respuesta inflamatoria se inicia ya en los primeros minutos tras la isquemia, se activan la microglía y los astrocitos, se produce la infiltración de leucocitos y se liberan citocinas y quimiocinas proinflamatorias. Esto intensifica aún más el daño neuronal y vascular, favoreciendo la apoptosis y alterando la neuroplasticidad. [3–6].

Teniendo en cuenta la relevancia del estrés oxidativo y la inflamación en la patogénesis del AIS, resulta fundamental la búsqueda de fármacos dirigidos a modular estos procesos. En este contexto, se han investigado diversos agentes terapéuticos como estrategias potenciales de tratamiento, entre ellos ApTOLL (antagonista de TLR4), células madre, minociclina, DL-3-n-butiltalido (NBP), nerinetide, el gangliósido GM1, natalizumab y tocilizumab, sin embargo, hasta la fecha ninguno ha demostrado beneficios concluyentes en la mejora de los resultados funcionales en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo en ensayos aleatorizados multicéntricos [7, 8].

Uno de estos fármacos es el edaravone, un compuesto con propiedades antioxidantes ampliamente utilizado en Japón y China para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo. En Estados Unidos y Canadá está aprobado únicamente para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), donde se administra por vía intravenosa u oral con el objetivo de ralentizar la progresión de la enfermedad.

Apesar de la capacidad del edaravone para captar y neutralizar los radicales libres, reduciendo el estrés oxidativo y el daño neuronal, su acción se limita principalmente a este mecanismo. En este contexto, cobra especial interés el dexborneol, un compuesto al que se le atribuyen efectos antiinflamatorios, la capacidad de mejorar la penetración de fármacos en el tejido cerebral y un efecto protector sobre la pared vascular. Se ha planteado que su combinación con edaravone podría permitir actuar sobre múltiples puntos de la cascada isquémica.

El dexborneol ejerce sus efectos a través de varios mecanismos clave, entre los que destaca su acción antiinflamatoria, a través de la inhibición de la activación de NF- κ B y del inflammasoma NLRP3, reduciendo así la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-18 y TNF- α , así como la activación microglial. Además, contribuye a la inhibición de la excitotoxicidad neuronal al bloquear la sobrecarga de calcio intracelular, uno de los mecanismos fundamentales de la muerte neuronal durante la isquemia.

Objetivos

El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia de la combinación de edaravone dexborneol frente a edaravone en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo.

Métodos

Se trata de un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, comparativo de fase III que se llevó a cabo en 48 hospitales de China entre mayo de 2015 y diciembre de 2016.

Se incluyeron pacientes de entre 35 y 80 años con diagnóstico confirmado de AIS, dentro de las 48 horas posteriores al inicio de los síntomas y con una puntuación en la escala NIHSS (escala utilizada para evaluar la gravedad del déficit neurológico en pacientes con ACV, que valora aspectos como el nivel de conciencia, la motricidad, el lenguaje y la visión) entre 4 y 24.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 en dos grupos: uno recibió edaravone dexborneol y el otro, monoterapia con edaravone. El tratamiento tuvo una duración de 14 días.

Criterios de valoración

El criterio de valoración primario del estudio fue la proporción de pacientes con un resultado funcional favorable, definido como una puntuación en la escala modified Rankin Scale (mRS) ≤ 1 a los 90 días. La escala de Rankin modificada (mRS) evalúa el grado de discapacidad funcional desde 0 (sin síntomas) hasta 6 (fallecimiento).

Resultados

Este ensayo clínico aleatorizado incluyó 1194 pacientes con AIS tratados dentro de las 48 horas del inicio de síntomas, comparando edaravone dexborneol (n=585) versus edaravone sola (n=580).

El resultado primario mostró superioridad del edaravone dexborneol, con un 67.18% de pacientes que alcanzaron mRS ≤ 1 a los 90 días comparado con 58.97% en el grupo de edaravone (OR 1.42, IC 95% 1.12-1.81, P=0.004). El análisis ordinal del mRS también favoreció

Escala de Rankin Modificada (mRS)

0	Sin síntomas	
1	Sin discapacidad significativa Algunas molestias, pero independiente.	
2	Discapacidad leve Incapaz de actividades complejas, pero camina solo.	
3	Discapacidad moderada Requiere ayuda para caminar o tareas diarias.	
4	Discapacidad moderada-grave Dependiente, pero puede sentarse.	
5	Discapacidad grave Postrado en cama, requiere cuidados constantes.	
6	Fallecimiento	

al grupo de combinación (OR común 1.28, P = 0.02). En el grupo tratado con terapia combinada, 393 pacientes (67,18%) alcanzaron una puntuación mRS ≤ 1 a los 90 días, en comparación con 342 pacientes (58,97%) en el grupo tratado con edaravone.

Entre los criterios secundarios, se observó una mejoría pequeña pero estadísticamente significativa en la puntuación de la NIHSS en el día 14 en el grupo de terapia combinada (desde el inicio hasta el día 14 fue de - 0.40 puntos (P = 0.01)).

Sin embargo, no se encontraron diferencias en parámetros como el índice de Barthel (independencia en actividades de la vida diaria, como comer, moverse e higiene), las funciones cognitivas y la calidad de vida. En el análisis por subgrupos, se observó un efecto más pronunciado en mujeres, no obstante, debe tenerse en cuenta la posible influencia de la edad como factor de confusión.

El perfil de seguridad fue similar entre ambos grupos, con incidencias comparables de eventos adversos (93.16% vs 93.95%) y mortalidad (1.34% vs 1.68%).

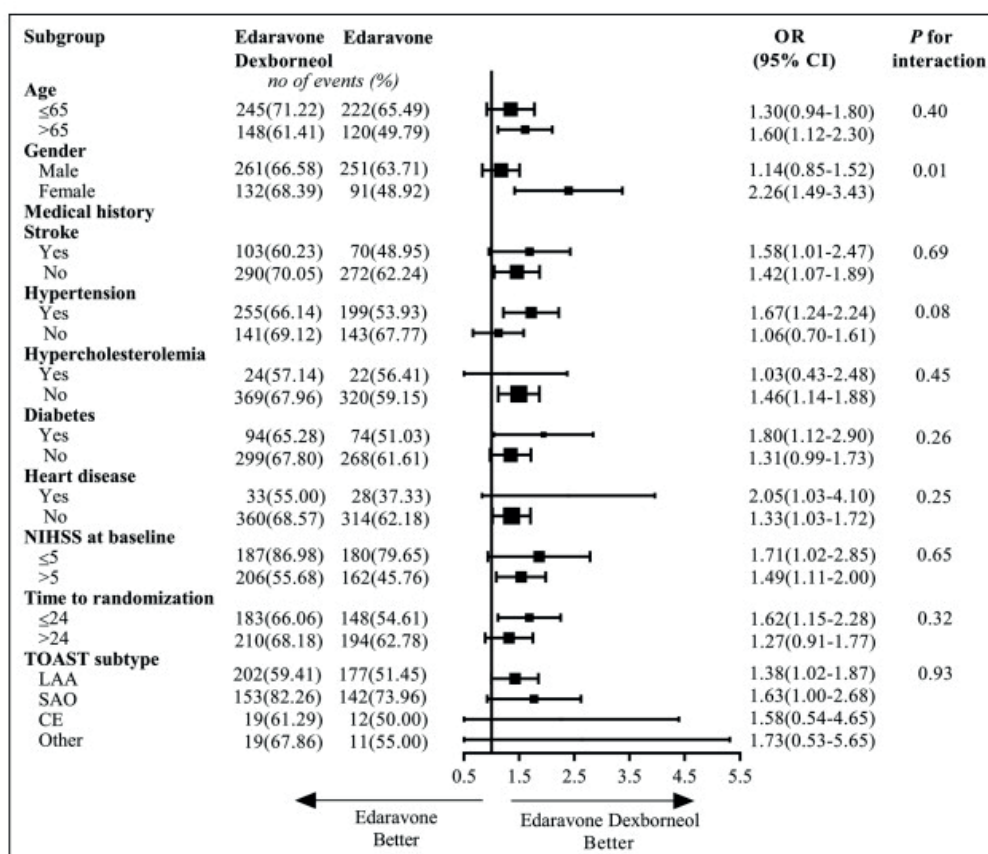


Figure 3. Odds ratios (ORs) for the primary outcome in prespecified subgroups.

CE indicates cardiogenic embolism; LAA, large artery atherosclerosis; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; SAO, small artery occlusion; and TOAST, Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment.

Table 2. Primary and Secondary Efficacy Outcomes

Outcomes	Edaravone dexborneol (n=585)	Edaravone (n=580)	OR/mean difference (95% CI)	P value
Primary outcome				
mRS ≤1 on D90, n (%)	393 (67.18)	342 (58.97)	1.42 (1.12 to 1.81)	0.004
Secondary outcomes				
mRS on D90, median (IQR)	1.00 (1.00 to 2.00)	1.00 (1.00 to 2.00)	1.28 (1.04 to 1.57)*	0.02
Changes of NIHSS score from baseline to D14, mean (95% CI)	-2.94 (-3.14 to -2.73)	-2.54 (-2.78 to -2.29)	-0.40 (-0.72 to -0.08)	0.01
NIHSS 0-1, n (%)				
D14	124 (21.20)	124 (21.38)	0.99 (0.75 to 1.31)	0.93
D30	236 (40.34)	219 (37.76)	1.12 (0.88 to 1.41)	0.37
D90	323 (55.21)	309 (53.28)	1.08 (0.86 to 1.36)	0.51
Barthel Index ≥95, n (%)				
D14†	285 (44.56)	254 (44.17)	1.02 (0.80 to 1.28)	0.90
D30†	2443 (57.59)	324 (56.25)	1.06 (0.84 to 1.33)	0.65
D90†	401 (69.14)	383 (66.49)	1.13 (0.88 to 1.44)	0.34
MoCA, mean (95% CI)				
D14†	20.66 (20.09 to 21.23)	20.05 (19.48 to 20.62)	0.61 (-0.20 to 1.42)	0.14
D30†	21.84 (21.26 to 22.41)	21.51 (20.94 to 22.08)	0.33 (-0.48 to 1.13)	0.42
D90†	22.84 (22.28 to 23.41)	22.51 (21.95 to 23.07)	0.34 (-0.46 to 1.13)	0.40
Stroke impact scale on D90, mean (95% CI)†	614.00 (601.62 to 626.39)	611.33 (598.27 to 624.39)	2.67 (-15.30 to 20.65)	0.77

D14 indicates day 14; D30, day 30; D90, day 90; IQR, interquartile range; MoCA, Montreal Cognitive Assessment Scale; mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; and OR, odds ratio.

*Common OR of improvement of 1 point in the mRS score.

†The number of patients with missing data was similar in the two treatment groups; 11, 9, and 9 patients were missing Barthel index on D14, D30, and D90; 113, 76, and 64 patients were missing MoCA score on D14, D30, and D90; 86 patients were missing Stroke Impact Scale on D90.

Discusión

Los autores concluyen que la combinación de edaravona y dexborneol puede ser más eficaz en comparación con la monoterapia con edaravona, debido a su acción sobre múltiples mecanismos patogénicos del daño isquémico, incluyendo el estrés oxidativo y la inflamación. Esto resulta especialmente relevante, dado que la mayoría de los estudios previos sobre fármacos neuroprotectores no han demostrado beneficios clínicos significativos.

Sin embargo, el estudio presenta varias limitaciones, en particular, carece de un control con placebo, se excluyeron pacientes que recibían terapia de perfusión y la generalización de los resultados es limitada, ya que el estudio se llevó a cabo exclusivamente en población china.

En conclusión, este estudio demuestra que el uso de edaravona y dexborneol en pacientes con ictus isquémico agudo puede mejorar los resultados funcionales a los 90 días sin aumentar el riesgo.

Referencias

1. The Role of Oxidative Stress in Blood-Brain Barrier Disruption During Ischemic Stroke: Antioxidants in Clinical Trials. Lochhead JJ, Ronaldson PT, Davis TP. *Biochemical Pharmacology*. 2024;228:116186. doi:10.1016/j.bcp.2024.116186.
2. Neuronal Nitric Oxide Synthase (nNOS) Uncoupling in Ischemic Stroke: Mechanisms of Oxidative/Nitrosative Stress and Opportunities for Neuroprotection: A Review. Anwar A, Yameen D, Masood M, Parvez S, Haque MM. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2025;:148589. doi:10.1016/j.ijbiomac.2025.148589.
3. Stroke and the Immune System: From Pathophysiology to New Therapeutic Strategies. Macrez R, Ali C, Toutirais O, et al. *The Lancet. Neurology*. 2011;10(5):471-80. doi:10.1016/S1474-4422(11)70066-7.
4. Neuroinflammation, Stroke, Blood-Brain Barrier Dysfunction, and Imaging Modalities. Candelario-Jalil E, Dijkhuizen RM, Magnus T. *Stroke*. 2022;53(5):1473-1486. doi:10.1161/STROKEAHA.122.036946.
5. Neuroinflammation in Acute Ischemic and Hemorrhagic Stroke. Alsbrook DL, Di Napoli M, Bhatia K, et al. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2023;23(8):407-431. doi:10.1007/s11910-023-01282-2.
6. 2026 Guideline for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Prabhakaran S, Gonzalez NR, Zachrisson KS, et al. *Stroke*. 2026; doi:10.1161/STR.0000000000000513.
7. Neuroprotection in Acute Stroke: Targeting Excitotoxicity, Oxidative and Nitrosative Stress, and Inflammation. Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, Planas AM. *The Lancet. Neurology*. 2016;15(8):869-881. doi:10.1016/S1474-4422(16)00114-9.
8. Sublingual Edaravone Dexborneol for the Treatment of Acute Ischemic Stroke: The TASTE-SL Randomized Clinical Trial. Fu Y, Wang A, Tang R, et al. *JAMA Neurology*. 2024;:2815107. doi:10.1001/jamaneurol.2023.5716.
9. Edaravone Dexborneol Protects Against Cerebral Ischemia/Reperfusion-Induced Blood-Brain Barrier Damage by Inhibiting Ferroptosis via Activation of NRF-2/Ho-1/Gpx4 Signaling. Xiao P, Huang H, Zhao H, et al. *Free Radical Biology & Medicine*. 2024;217:116-125. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2024.03.019.
10. Edaravone Dexborneol Alleviates Cerebral Ischemic Injury via MKP-1-Mediated Inhibition of MAPKs and Activation of Nrf2. Zhang W, Yang H, Gao M, et al. *BioMed Research International*. 2022;2022:4013707. doi:10.1155/2022/4013707.
11. Progress in Borneol Intervention for Ischemic Stroke: A Systematic Review. Li Y, Ren M, Wang J, et al. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:606682. doi:10.3389/fphar.2021.606682.
12. Borneol for Regulating the Permeability of the Blood-Brain Barrier in Experimental Ischemic Stroke: Preclinical Evidence and Possible Mechanism. Chen ZX, Xu QQ, Shan CS, et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:2936737. doi:10.1155/2019/2936737.
13. L-Borneol Promotes Neurovascular Unit Protection in the Subacute Phase of Transient Middle Cerebral Artery Occlusion Rats: P38-Mapk Pathway Activation, Anti-Inflammatory, and Anti-Apoptotic Effect. Xie Q, Lu D, Yuan J, et al. *Phytotherapy Research : PTR*. 2023;37(9):4166-4184. doi:10.1002/ptr.7878.
14. The Protective Roles of L-Borneolum, D-Borneolum and Synthetic Borneol in Cerebral Ischaemia via Modulation of the Neurovascular Unit. Dong T, Chen N, Ma X, et al. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*. 2018;102:874-883. doi:10.1016/j.biopha.2018.03.087.