

## Eritropoyetina: Otro caballo de batalla en la lesión traumática cerebral

Luis Rafael Moscote-Salazar

Neurocirujano-Medicina Crítica, RED LATINO, Latin American Trauma & Intensive Neuro-Care Organization, Bogotá, Colombia

Fecha de recepción: Dec 13, 2015, Fecha de aceptación: Dec 21, 2015,  
Fecha de publicación: Dec 23, 2015

### Correspondencia:

Luis Rafael Moscote-Salazar

✉ mineurocirujano@aol.com

### Editorial

En países industrializados el trauma craneoencefálico es una de las principales causas de muerte en individuos jóvenes. Su impacto es grandioso a nivel social y económico. Hasta la fecha no existe una terapia farmacológica para el manejo de la lesión traumática cerebral que reduzca la incidencia de lesión cerebral secundaria y el pronóstico adverso. Desde hace unos pocos años, la eritropoyetina, una sustancia que regula la producción de la eritropoyesis, al parecer tiene algún efecto neuroprotector [1-3].

La eritropoyetina es neuroprotectora en diversos modelos *in vitro* (hipoxico, hipoglicémico y excitotóxico). A nivel experimental el mecanismo fundamental de la eritropoyetina es su habilidad de inhibir la apoptosis reduciendo la lesión del DNA y la asimetría de la membrana celular, de la misma manera atenúa la muerte celular necrótica como la observada después de la exposición a glutamato. Por otro lado, tiene la capacidad de protección celular inhibiendo fenómenos oxidativos y también bloquea la peroxidación lipídica incrementando la acción de enzimas antioxidantes citosólicas como la superóxido dismutasa y la glutatión peroxidasa. También tiene efectos protectores de la integridad vascular y estimula la angiogénesis, de igual manera preserva la integridad de la barrera hematoencefálica durante injuria restaurando la expresión de proteínas de unión [4-7].

La mayor evidencia que fundamenta los efectos neuroprotectores de la administración de la eritropoyetina viene de estudios de tipo experimental. Por otro lado, dos estudios controlados de pacientes con lesión traumática cerebral y series clínicas de pacientes con diversos tipos de trauma han demostrado efectos de la mortalidad y la utilización de eritropoyetina [8].

Robertson y cols publicaron un trabajo donde evaluaron los posibles efectos neuroprotectores de la administración de

eritropoyetina y la recuperación neurológica, este trabajo fue un ensayo randomizado usando un diseño factorial. Un ensayo factorial permitirá valorar el efecto de dos tratamientos de manera individual o simultánea, de esta manera se comparan por separado o en conjunto la eficacia de cada fármaco respecto a un control o entre ellos mismos [8]. Este trabajo presentó algunas debilidades metodológicas entre las que se incluyen: muestra pequeña (n=200), parcialmente ciego (los participantes y examinadores no conocían si recibían la eritropoyetina pero si debían conocer el umbral necesario de hemoglobina), algunos de los GOS fueron obtenidos por vía telefónica de los pacientes, familia y cuidadores, el protocolo fue cambiando durante el estudio. Finalmente reportó que la administración de eritropoyetina a pacientes con lesión traumática cerebral los cuales eran incapaces de obedecer órdenes, no mejoraron su mortalidad y estado neurológico comparados a los que recibieron placebo, como conclusión adicional la concentración de hemoglobina de >100 g/L comparada >70 g/L no tubo beneficio en la supervivencia y el pronóstico neurológico pero si incrementado los fenómenos tromboembólicos y si aumentó el riesgo de síndrome de distres respiratorio agudo [8].

Los resultados de los ensayos clínicos no apoyan el uso de eritropoyetina usando los regímenes empleados en dichas investigaciones. Futuras investigaciones deberán utilizar otros esquemas de eritropoyetina para dilucidar el verdadero potencial de la eritropoyetina en el pronóstico neurológico [9,10]. Un reciente trabajo de Nichol y cols concluyó que la eritropoyetina no reduce el número de pacientes con lesión neurológica [11]. La lesión traumática cerebral es heterogénea y conlleva patrones individuales de lesión, esto es quizás el mayor obstáculo para la implementación de estrategias terapéuticas, las que son aplicadas a ensayos dirigidos para poblaciones de pacientes generalizadas.

## Referencias

- 1 Souvenir R, Doycheva D, Zhang JH, Tang J. Erythropoietin in stroke therapy: friend or foe. *Curr Med Chem*. 2015;22(10):1205-13.
- 2 Robertson CS, Yamal JM, Tilley BC. Erythropoietin for traumatic brain injury--reply. *JAMA*. 2014 Nov 12;312(18):1929.
- 3 Stahel PF, Flierl MA. Erythropoietin in traumatic brain injury: the "golden bullet" on the horizon? *Neurol India*. 2009 Nov-Dec;57(6):693-4.
- 4 Nichol A, Little L, French C. Erythropoietin for traumatic brain injury. *JAMA*. 2014 Nov 12;312(18):1928-9.
- 5 Xiong T, Qu Y, Mu D, Ferriero D. Erythropoietin for neonatal brain injury: opportunity and challenge. *Int J Dev Neurosci*. 2011 Oct;29(6):583-91.
- 6 Kumral A, Tüzün F, Oner MG, Genç S, Duman N, Ozkan H. Erythropoietin in neonatal brain protection: the past, the present and the future. *Brain Dev*. 2011 Sep;33(8):632-43.
- 7 Peng W, Xing Z, Yang J, Wang Y, Wang W, Huang W. The efficacy of erythropoietin in treating experimental traumatic brain injury: a systematic review of controlled trials in animal models. *J Neurosurg*. 2014 Sep;121(3):653-64.
- 8 Robertson CS, Hannay HJ, Yamal JM, Gopinath S, Goodman JC, Tilley BC; Epo Severe TBI Trial Investigators, Baldwin A, Rivera Lara L, Saucedo-Crespo H, Ahmed O, Sadasivan S, Ponce L, Cruz-Navarro J, Shahin H, Aisiku IP, Doshi P, Valadka A, Neipert L, Waguspack JM, Rubin ML, Benoit JS, Swank P. Effect of erythropoietin and transfusion threshold on neurological recovery after traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Jul 2;312(1):36-47.
- 9 Bouzat P, Millet A, Boue Y, Pernet-Gallay K, Trouve-Buisson T, Gaide-Chevronnay L, Barbier EL, Payen JF. Changes in brain tissue oxygenation after treatment of diffuse traumatic brain injury by erythropoietin. *Crit Care Med*. 2013 May;41(5):1316-24.
- 10 Merelli A, Czornyj L, Lazarowski A. Erythropoietin: a neuroprotective agent in cerebral hypoxia, neurodegeneration, and epilepsy. *Curr Pharm Des*. 2013;19(38):6791-801. Review.
- 11 Nichol A, French C, Little L, Haddad S, Presneill J, Arabi Y, Bailey M, Cooper DJ, Duranteau J, Huet O, Mak A, McArthur C, Pettilä V, Skrifvars M, Vallance S, Varma D, Wills J, Bellomo R; EPO-TBI Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. Erythropoietin in traumatic brain injury (EPO-TBI): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Oct 6. pii: S0140-6736(15)00386-4.