

# Encefalopatía Traumática Crónica: Revisión de la Literatura.

## *Chronic Traumatic Encephalopathy: Review Of Literature.*

Andrea Andrade-López,<sup>1,2</sup> Romario Mendoza-Flórez,<sup>1,2</sup> Cristian Blanco-Teherán,<sup>1,2</sup>  
Loraine Quintana-Pájaro,<sup>1,2</sup> Huber Padilla-Zambrano,<sup>1,2,3</sup> Yancarlos Ramos-Villegas,<sup>1,2</sup> Andrés M. Rubiano,<sup>3,5</sup>  
Alfonso Pacheco-Hernández,<sup>4</sup> Luis Rafael Moscote-Salazar.<sup>2,3,4</sup>

### Resumen

La exposición repetitiva a traumas craneales es una de las características de la encefalopatía traumática crónica. Neuropatológicamente en esta patología encontramos depósitos de proteína hiperfosforilada tau (p-tau). Inicialmente fue descrita como demencia pugilística, pero se ha asociado a otros tipos de deportes, traumas por explosión entre otros. Los síntomas de esta enfermedad incluyen pérdida de memoria, alteración cognitiva, cambios de ánimo y demencia. Presentamos una revisión de la literatura sobre esta interesante enfermedad.

**Palabras clave:** Encefalopatía traumática crónica, neurotrauma, neurocirugía, deportes de contacto

### Abstract

Repetitive exposure to cranial trauma is one of the hallmarks of chronic traumatic encephalopathy. Neuropathologically, hyperphosphorylated protein tau (p-tau) deposits are found. Initially it was described as pugilistic dementia, but it has been associated with other types of sports, explosive traumas among others. Symptoms of this disease include memory loss, cognitive impairment, mood swings and dementia. We present a review of the literature on this interesting disease.

**Keywords:** Chronic traumatic encephalopathy, neurotrauma, neurosurgery, contact sport

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 26, N° 3, 2017

### Introducción

La encefalopatía traumática crónica – ETC es una entidad definida como el deterioro neurológico secundario a la exposición de traumas craneales a repetición cuyo desenlace clínico resulta en problemas como afecciones de memoria a largo plazo, cognición y trastornos del comportamiento. La descripción original de encefalopatía traumática crónica se caracterizó por el conjunto de trastornos cerebelosos o extrapiramidales acompañados de disartria, déficits motores y con menor frecuencia demencia.<sup>1</sup> A lo largo del tiempo se ha observado que esta condición afecta tanto a hombres como mujeres que han estado expuestos a traumatismos repetitivos como el abuso físico, epilepsia mal controlada, práctica de deportes de contacto como el fútbol americano, lucha libre, hockey sobre hielo, así como la población militar expuesta a explosiones durante el servicio militar.<sup>2</sup> Esta entidad fue descrita en principio en

boxeadores como “Punch drunk syndrome” en 1928 por el Dr. Harrison Martland, quien describió la acumulación de proteína tau fosforilada por los múltiples traumatismos recibidos por los deportistas que causa afección neurodegenerativa.<sup>3</sup> El término de demencia pugilística es introducido alrededor de 1937 por Millspaugh describiendo las secuelas causadas por el trauma craneoencefálico a repetición secundario al boxeo profesional, por lo tanto, los términos de demencia pugilística y encefalopatía traumática crónica se utilizan de manera indistinta. En 1949, el Dr. MacDonald Critchley acuñó el término encefalopatía crónica traumática, que es la expresión actualmente utilizado en la literatura para mencionar la consecuencia neurológica del trauma craneoencefálico a repetición. Roberts et al en 1990, encontraron lo característico de la neuropatología de la demencia pugilística en una mujer que había padecido repetidos traumas craneales; en el año 2000, Jordana realizó una

<sup>1</sup>Estudiante de Medicina. Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Bolívar Colombia

<sup>2</sup>Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Facultad de Medicina — Universidad de Cartagena, Cartagena Colombia.

<sup>3</sup>RED LATINO Organización Latinoamericana de Trauma y cuidado Neurointensivo, Bogotá, Colombia

<sup>4</sup>Médico. Especialista en Neurocirugía. Facultad de Medicina — Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias, Bolívar

<sup>5</sup>Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

Correspondencia:

Dr. Luis Rafael Moscote-Salazar.

Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia.

E-mail: mineurocirujano@aol.com

revisión de la literatura en la cual describe la presentación clínica del traumatismo crónico cerebral a repetición. En el año 2005, se reportó el primer caso de trauma craneoencefálico en jugador retirado de la National Football League. Para el año 2006 es reportado el segundo caso de trauma craneoencefálico crónico de la National Football League. En el 2014 fueron reportados y estudiados gran cantidad de casos de encefalopatía traumática crónica por Gardner et al.<sup>4,5</sup> Actualmente, existe una preocupación en el campo de la salud pública de la prevalencia de dicha patología en la población adolescente y atletas aficionados quienes cursan la secundaria, lo cual ha aumentado las investigaciones sobre los efectos de los impactos repetitivos en la cabeza que actualmente solo es diagnosticado por el examen neuropatológico después de la muerte; la incidencia y prevalencia de esta patología siguen siendo desconocidas. El presente artículo busca describir la epidemiología, factores de riesgo, fisiopatología, manifestaciones clínicas, medidas terapéuticas y tratamiento de la encefalopatía postraumática crónica en personas que practican deportes de contacto.<sup>2</sup>

### **Epidemiología**

No se ha establecido prevalencia de la encefalopatía postraumática crónica. Sin embargo, se estima que aproximadamente el 17% de los boxeadores profesionales ya retirados padecen esta patología. La sintomatología de la encefalopatía traumática crónica en deportistas pocas veces está presente antes de su retirada. Es importante precisar que hay una estricta relación entre la cantidad de episodios fuera de combate de los deportistas también conocidos como “Knock out” con la probabilidad de desarrollar la enfermedad. Entre los factores de riesgo, es válido mencionar los genéticos que estarían asociadas a este trastorno dentro de las cuales podemos mencionar la apolipoproteína E (apoE) de la cual existen 3 variables alélicas (E2, E3 y E4) que se presentan con una frecuencia de 7,7.8 y 15% respectivamente, en los sujetos de raza blanca. La clínica y pronóstico de muchos trastornos neurológicos tales como Alzheimer, hemorragia subaracnoidea, la isquemia cerebral postraumática y el trauma craneal están ligados a la presencia de la proteína Apo E4.<sup>1,3,5,6</sup>

Aualmente, en los Estados Unidos se reportan aproximadamente 2,5 millones de casos por lesiones cerebrales traumáticas, y de este valor 50 mil casos resultan en muerte y otros 300 mil más se hallan hospitalizados. No obstante, la falta de exactitud y estudios con relación a esta patología, dificultan la aclaración de las consecuencias que produce y complica el establecimiento de vínculos de la ETC con otros trastornos neurodegenerativos, ya sean genéticos o propios del envejecimiento.<sup>7</sup>

La encefalopatía traumática crónica, según estudios realizados podría corresponder a traumatismos de repetición más que a situaciones únicas, en donde también tiene relación la cantidad de energía del impacto, lo que se cono-

ce como TBI repetitivo. Siendo frecuente la ETC en deportistas que soportaban más cantidad de golpes, pero de menor energía de impacto. Esta situación supone un estrecho nexo entre las demencias ocasionadas por la ETC, e igualmente las pérdidas de conciencia que pudiesen ocurrir durante una TBI que dure más de cinco minutos.<sup>3,5</sup>

### **Factores de Riesgo**

El retiro después de los 28 años, la larga carrera deportiva, juego profesional, participar en mayor número de combates, mal desempeño y ser capaz de tolerar mayor cantidad de golpes sin ser eliminado se describen como factores de riesgo para padecer la enfermedad; por su relación con una mayor exposición a episodios de conmoción cerebral, trauma craneal y fuera de combate (knocks out) en caso de Boxeo.<sup>3,8</sup>

Las posiciones de juego que soportan menos energía por contacto con mayor número de golpes son más susceptibles de desarrollar el cuadro; hallazgo sustentado en el estudio realizado por Crisco et al., donde la demarcación variaba la severidad de los impactos, y el estudio histopatológico de McKee et al., donde los 5 futbolistas diagnosticados jugaban en posiciones similares.<sup>3</sup>

No todo trauma craneoencefálico desarrolla la enfermedad, la presentación y su severidad supone necesitar traumatismos repetidos, con un riesgo incrementado cuando el tiempo entre ellos es corto. Teniendo mayor riesgo los jugadores de más edad por su menor plasticidad neuronal respecto a los jóvenes, aunque las cascadas enzimáticas neurodestructivas sean activadas y mantenidas.<sup>3</sup>

Algunos factores genéticos participan en la génesis de la enfermedad. La variable alélica E4 de la Apolipoproteína E, responsable de la mayor parte del transporte de lípidos en el líquido cefaloraquídeo y mantener íntegra la estructura de los microtúbulos dentro del axón y la neurona; se relaciona con la presentación y el pronóstico de trastornos neurológicos como el Alzheimer (EA), el trauma craneal, la hemorragia subaracnoidea, la isquemia posterior a trauma, hematomas intracraneales de mayor tamaño y está asociada a daños más severos en ETC a largo plazo en boxeadores; esto último demostrado por Jordan et al.<sup>3</sup> Los estudios sugieren que la presencia del alelo E4 puede facilitar el depósito de amiloide en individuos expuestos a traumatismos. Mayeaux et al. describieron un aumento del riesgo de presentar Alzheimer diez veces superior en individuos con ETC, sumando un riesgo adicional en aquellos con la variable E4, hallazgo reportado por Katzman et al. por el depósito de amiloide en el parenquima cerebral y angiopatía amiloide.<sup>6,9</sup>

### **Fisiopatología**

En 1950 fueron reportados los primeros informes neuropatológicos de ETC, sin embargo fue en 1973 por Corsellis, Bruton y Freeman-Browne, cuando se describieron por

primera vez las características clínicas y patológicas en una serie de 15 boxeadores retirados, que incluían atrofia cerebral, ventrículos laterales y tercero ampliados, cuerpo calloso adelgazado, cicatrización del cerebelo, pérdida neuronal en las amígdalas cerebelosas y sustancia nigra y degeneración neurofibrilar de la sustancia nigra y la corteza; las cuales dividieron en cuatro tipos de cambios, anomalía septal e hipotalámica, cambios cerebelosos, degeneración de la sustancia nigra y presencia de ovillos neurofibrilares.<sup>6,10</sup>

Actualmente se reconoce como un síndrome neurodegenerativo progresivo que se presenta generalmente en la mediana edad o años e incluso décadas posterior a carreras de deportes de contacto; provocado por impacto episódico o repetitivo en la cabeza y transferencia de fuerzas de aceleración y desaceleración al cerebro.<sup>8,11</sup> Kanayama et al. demostraron que en las proteínas del citoesqueleto en la corteza y el hipocampo se generaban cambios por traumas leves repetidos, sin embargo, no se observaban en traumas únicos. Laurer et al por su parte, concluyeron que un segundo trauma en un tiempo menor a 24 horas, aumentaba la vulnerabilidades del tejido encefálico; posteriormente en un nuevo estudio encontraron que cuando los traumas repetitivos sucedían en espacios más cortos de tiempo, las lesiones producidas tanto a corto como a largo plazo eran mayores.<sup>3</sup>

El aumento de la susceptibilidad cerebral al trauma se relaciona a múltiples procesos celulares. Primero, la disfunción metabólica, que incluye un estado energético mitocondrial reducido, demandas metabólicas aumentadas, reservas energéticas disminuidas con relación ATP/DTP baja y relación lactato/piruvato aumentada. Segundo, se ha sugerido la estimulación de un tipo de canalopatía de sodio axonal en trauma leve, que magnifica las respuestas a la lesión.<sup>8</sup>

Se creyó inicialmente que el componente mecánico traducido en la fuerza de cizallamiento era el responsable del daño en la membrana axonal. Sin embargo, se cree que cambios en la barrera hematoencefálica o mínimos defectos en ella pueden conllevar al paso de proteínas séricas, que podrían funcionar como desencadenantes anti-génicos, con la consecuente cascada enzimática que produce fenómenos de respuesta inflamatoria y reparación, que modifican el funcionamiento normal del sistema nervioso central. Si la noxa se perpetúa, como en el caso de posteriores traumas, se produce un fenómeno de inmunotoxicidad y alteración en la membrana del axolema, de los microtúbulos axonales y las neuronas, permitiendo el depósito de proteína tau, postulado como responsable principal del deterioro neuronal.<sup>3,6</sup>

La proteína tau en condiciones normales está vinculada en la estabilización de las fibrillas de los microtúbulos, por medio de la unión a la tubulina en los axones y facilita el crecimiento de las neuritas; en este lugar no genera toxicidad ni patología neurofibrilar. Los estudios de inmu-

nohistoquímica han revelado que luego de una lesión cerebral traumática leve, la configuración y posición de tau se modifica; esta se disocia de los microtúbulos por medio de mecanismos como la afluencia de calcio intracelular, toxicidad mediada por el receptor de glutamato y activación de quinasa; es fosforilada por un desequilibrio entre las quinasas y la actividad de la fosfatasa, mecanismo que también está involucrado en la disociación, producen disfunción de los microtúbulos, exponiendo otros sitios de fosforilación, que conduce a un estado de hiperfosforilación; es plegada anormalmente y puede sufrir escisión proteolítica mediada por calpaínas y caspasas; todos los anteriores procesos, generan neurotoxicidad. En ese estado, la proteína tau es insoluble y permite la formación de oligómeros, la secuencia de ellos y las modificaciones postraduccionales conllevan a la producción de ovillos neurofibrilares (NFT, por su sigla en inglés), el cual es la marca patológica de la ETC.<sup>12-14</sup>

Aún no se han determinado cuales son las vías de señalización que activan a las quinasas seguido al trauma craneal, pero se conoce que los niveles de quinasa 1 y 2, quinasa 5 dependiente de ciclina, quinasa 3-beta glucosa sintasa, proteína quinasa C, quinasa c-jun y Akt se encuentran aumentados.<sup>13</sup>

Los estudios en ratas han reafirmado que la fosforilación de tau está implicada en la patogénesis de la ETC, al encontrar que se producían síntomas de comportamiento comparables con ETC en humanos, al inyectar tau oligomérico en cerebros de ratas sanas. Se plantea entonces que la fosforilación de tau es responsable de la muerte neuronal en ETC, de manera similar a la enfermedad de Alzheimer. No se tiene claro si la neurotoxicidad es mediada por los oligómeros o por los NFT, pero si se ha demostrado que la hiperfosforilación que lleva a muerte neuronal se puede explicar por la desafrentación que lleva a una falencia en la señalización de supervivencia, que se conoce como degeneración transneuronal anterógrada.<sup>13</sup>

Las neuronas pueden funcionar mucho tiempo con NFT, por la formación de agregados fibrilares que la protegen de los efectos citotóxicos de los oligómeros. Al crecer los NFT, se disminuyen el número de organelas, inhiben la funcionalidad del proteasoma y altera el transporte axonal anterógrado, que conjuntamente repercuten en la homeostasis y conlleva a la muerte celular.<sup>13</sup>

Otras moléculas como la proteína TAR 43 de unión al ADN- TDP-43 se encuentra en la fase tardía de ETC y su expresión está relacionada con la lesión cerebral traumática leve. Al sobreexpresarse se trasloca desde el núcleo hasta el citoplasma, sufre modificaciones pos-traduccionales (hiperfosforilación, ubiquitinación y clivado) produciendo muerte neuronal. La  $\beta$ -amiloides (Ab) descrita en la enfermedad de Alzheimer fue encontrada en diferentes estudios de ETC con una tasa alrededor del 50%, este hallazgo podría indicar una EA concomitante, pero dada la alta tasa de presentación sugiere que la ETC modifica la deposición de

Ab, se correlaciona la patología Ab con el estadio de ETC y se considera un subtipo probable con evolución clínica más rápida.<sup>4,13</sup>

No solo las neuronas se afectan en el proceso patológico pos-trauma. Los Astrocitos, células que integran diversas funciones de limpieza y apoyo a las neuronas; sufren aumento del volumen celular dado por aumento de microfilamentos astrocitarios como el GFAP, como señal de hiperactivación metabólica; como el cuerpo caloso es una de las regiones que más absorbe las fuerzas de rotura-deformación, la reacción al trauma es más pronunciada en esta zona.<sup>14</sup>

### Mecanismos de trauma

Se describen dos tipos principales de golpe en caso del boxeo: el primero es un impacto directo en cara que produce aceleración lineal de la cabeza y el segundo es un impacto lateral o debajo de la barbilla que genera aceleración rotacional. Los estudios reportan que el trauma que provoca aceleración lineal es mejor tolerado, en comparación a la susceptibilidad cerebral a la aceleración angular (combinación de aceleración lineal y rotacional). Los golpes que provocan aceleración rotacional son más frecuentes y son capaces de causar más conmociones cerebrales que los frontales.<sup>3,8</sup>

La lesión cerebral traumática posee dos clases: daño focal y lesión difusa. La lesión focal se compone de contusiones y laceraciones corticales o subcorticales, hemorragias intracraneales (hemorragia subaracnoidea y hematoma subdural). Son causadas por impacto directo severo con aceleración lineal y se asocian a casos graves. La lesión difusa se presenta por la elongación y desgarro del tejido encefálico, se encuentra generalmente en trauma leve y no se relaciona con fracturas, impacto directo o aplastamiento. La presentación más común es la lesión axonal difusa, producidas por las fuerzas de aceleración y desaceleración, considerada la neuropatología primaria.<sup>8,15</sup>

### **Patología**

La ETC es una condición distinta a otros trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica esporádica o la enfermedad de Alzheimer, aunque existen similitudes en las alteraciones presentes en cada una de ellas.<sup>1</sup> Así pues, McKee et al. han podido identificar y describir los hallazgos neuropatológicos tanto macroscópicos como microscópicos de esta afección.<sup>2,16</sup>

### Patología macroscópica

La principal alteración macroscópica en la ETC es la atrofia cerebral (disminución de la masa y el peso del cerebro); por lo general se presenta en ambos hemisferios cerebrales, considerándose ETC avanzada si hay compromiso severo de los lóbulos parietal, temporal y frontal, al igual

que el compromiso del hipocampo, las amígdalas cerebelosas, el hipotálamo, la corteza entorrinal y los cuerpos mamilares.<sup>5,7,9</sup> Por otro lado, se evidencia un aumento en el tamaño ventricular, siendo el tercer ventrículo el más afectado encontrándose por lo general muy desproporcionado, además se debe tener en cuenta la edad ya que es un factor que per se influye en este aspecto.<sup>2,5,7,9,10,16-18</sup> Otros hallazgos macroscópicos neuropatológicos son el deterioro del cuerpo caloso (en especial el adelgazamiento en el istmo posterior); aparición de cavum del septum pellucidum (puede presentar o no fenestraciones); cicatrices cerebelosas y pérdida de neuronas en las amígdalas; esclerosis del hipocampo; y además, una descoloración de la sustancia nigra y del locus coeruleus.<sup>2,5-7,9,10,16-18</sup>

### Patología microscópica

Microscópicamente, el hallazgo característico de la ETC es la acumulación de ovillos neurofibrilares compuestos por la proteína tau hiperfosforilada. Además, se pueden encontrar las inclusiones astrocíticas ubicadas en los surcos corticales, el almacenamiento defectuoso de la proteína 43 de unión a ADN de TAR (TDP-43), la acumulación de placas  $\beta$ -amiloide, inflamación neuronal, lesión axonal difusa y la activación microglial.<sup>2,3,13,14,19</sup>

### Proteína Tau

Normalmente, la proteína Tau se encuentra en forma soluble, pero cuando es fosforilada por las quinasas y fosfatasa se vuelve insoluble; este proceso es considerado normal a lo largo del envejecimiento. No obstante, cuando Tau se mantiene hiperfosforilada se afecta la unión a los microtúbulos, y se da la formación de ovillos neurofibrilares, se altera el transporte mediante axones, y se promueve la disfunción y muerte neuronal.<sup>11,13,14</sup>

En la ETC, la afectación de la proteína Tau se produce en las láminas corticales más superficiales (II y III) y se concentra en una forma muy irregular, mientras que otras afecciones como el Alzheimer se distribuye en las capas más profundas.<sup>3,6,7,17</sup> Utilizando la tinción de Hematoxilina & Eosina y la impregnación de plata de Bielschowsky, se pueden observar estructuras que representan los ovillos neurofibrilares residuales después de la muerte de neuronas en la región límbica y el neocórtex temporal, especialmente en la subregión hipocámpica CA1.<sup>5</sup>

### $\beta$ -amiloide

Las acumulaciones de  $\beta$ -amiloide se presentan en el 40 a 52% de todos los casos de ETC; por el contrario en la enfermedad de Alzheimer, este hallazgo es muy constante.<sup>1-3,13,17</sup> La lesión axonal difusa puede encontrarse a través de pruebas inmunohistoquímicas mediante la utilización de anticuerpos contra la proteína precursora de  $\beta$ -amiloide.<sup>7</sup>

La formación de estas placas va muy relacionada con la edad, resaltando que se encuentran con muy baja inci-

dencia en personas menores a 50 años; por lo general, vienen acompañadas de tautopatía avanzada, demencia, herencia del alelo ApoE4, aparición de cuerpos de Lewy y parkinsonismo.<sup>2,14</sup>

### TDP-43

La acumulación anormal de TDP-43, a pesar de ser característica de la demencia frontotemporal y la esclerosis lateral amiotrófica, se ha descrito en más del 80% del total de casos de ETC, en cualquier etapa de la enfermedad, razón por la cual se ha determinado como un hallazgo patológico asociado.<sup>1,3,7,17</sup> Esta proteinopatía puede llegar a afectar la médula espinal y manifestarse como una enfermedad de neurona motora; además, en la etapa IV de la enfermedad se pueden identificar inclusiones intraneuronales y gliales inmunorreactivas localizadas en diversos sitios como la corteza, el tronco encefálico, la sustancia blanca, el diencefalo y los ganglios basales.<sup>5,17</sup>

### Astroцитos

El desarrollo y el correcto funcionamiento neuronal depende mucho de los astroцитos, que al unirse a las neuronas conforman un conjunto celular que lleve a cabo múltiples funciones de limpieza y del cerebro.<sup>7</sup>

A la hora de sufrir un evento traumático, los astroцитos van a presentar un incremento en el volumen celular, lo cual significa que los microfilamentos de astroцитos aumentan sus niveles. Además, la reacción astrocítica se dirige con mayor frecuencia a la sustancia blanca, siendo esta zona la parte que más fuerza de rotura-deformación absorbe.<sup>7</sup>

### Microglia

En condiciones normales, las células de la microglia se encuentran inactivas, al activarse por las alteraciones del tejido cerebral, expresan moléculas como la CD68 que serán de ayuda para su determinación a través de técnicas de inmunohistoquímica. Los eventos que conlleven al déficit neurológico están relacionados con la activación crónica de estas células microgliales.<sup>7</sup>

### Barrera hematoencefálica y neuroinflamación

La ETC puede llegar a ser el agente causante de anomalías crónicas en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.<sup>7</sup> La activación microglial y otros hallazgos ocasionados por la neuroinflamación, pueden llegar a poseer una importancia muy alta para la utilización de biomarcadores con los cuales se buscará encontrar alteraciones tempranas de ETC y de esta manera, tomar medidas terapéuticas en la población afectada por esta condición.<sup>19</sup>

### **Manifestaciones Clínicas**

La encefalopatía traumática crónica es una patología neurodegenerativa que se expresa clínicamente mucho tiempo después de la recuperación total de cualquier síntoma

agudo o incluso subagudo ocasionado por trauma craneal. Por lo tanto, los síntomas característicos suelen tener una evolución larga y progresiva razón por la cual los consideramos degenerativos, estos tienen su inicio en las edades medias de la vida, alrededor del momento de retirada de los deportistas de su carrera profesional. Los síntomas iniciales de la encefalopatía comprenden los fallos de memoria y atención, deficiencia en las funciones frontales y ejecutivas, es decir, los primeros síntomas son de carácter neurocognitivo. Las alteraciones neuropsicológicas tienden a aparecer en los estadios terminales de la enfermedad y se encuentran presentes alteraciones del estado de ánimo y comportamiento referidos por las personas que viven con los pacientes. En algunas personas se encuentran presentes síntomas motores dentro de los cuales destacamos disartria leve, alteraciones en la estabilidad a medida que la enfermedad progresa, los pacientes podrían incluso presentar ataxia, alteraciones de la coordinación, espasticidad y parkinsonismo. En el caso de los boxeadores a medida que el estadio de su enfermedad avanza los síntomas pueden progresar al punto de desarrollar una demencia caracterizada por amnesia, defectos profundos de atención, deterioro del juicio, razonamiento e incluso planificación.<sup>1,3,5,6,16</sup> El 66% de los pacientes mayores de 60 años terminan desarrollando demencia, mientras que el 30% de los pacientes se aqueja de fuertes dolores de cabeza. Stern ha propuesto que existen dos presentaciones clínicas:

- Edad temprana de aparición alrededor de los 35 años, caracterizada por un comportamiento en el que prevalece la explosividad y la impulsividad.
- Edad tardía de aparición alrededor de los 60 años, cursa con deterioro cognitivo (disfunción ejecutiva) y cambios de comportamiento en el desarrollo de su enfermedad.<sup>2</sup>

Las etapas de la encefalopatía traumática crónica según Mckee et al son:

- I. Los síntomas son dolores de cabeza y disminución de la atención, concentración, dificultad de la memoria a corto plazo y tendencias agresivas.
- II. Los síntomas avanzan a depresión, explosividad, pérdida de la memoria, labilidad del humor y dificultades lingüísticas.
- III. En esta etapa los síntomas progresan a disfunción ejecutiva, deterioro cognitivo, dificultades visoespaciales y agresión.
- IV. Los pacientes cursan con dificultad para expresarse, son agresivos, pueden desarrollar demencia o paranoia e ideación suicida.<sup>1,12,13,18</sup>

### **Diagnóstico**

Tal y como se ha mencionado, la ETC es un detrimento progresivo de la función neurológica, el único diagnóstico efectivo es mediante la realización de los análisis histo-

patológicos post-mortem, logrando identificar las lesiones patognomónicas como la acumulación anormal de la proteína tau en las células neuronales y gliales, y la presencia de ovillos neurofibrilares en el hipocampo.<sup>1,2,5,16,19</sup> Por otro lado, el diagnóstico clínico es muy complejo y no se ha podido llegar a una evaluación certera.<sup>6,16,17</sup> No obstante, se pueden utilizar pruebas para aproximarse a la correcta diagnosis clínica del paciente con esta afección. Uno de estos métodos es la realización de pruebas neuropsicológicas y neurofisiológicas, las cuales proporcionan una ayuda en la evaluación de la función neurológica de los deportistas, teniendo estas pruebas una elevada relación con las alteraciones encontradas en los exámenes imagenológicos<sup>3,6,15</sup>; de igual manera, pueden usarse herramientas como la resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada (TC), siendo la primera el examen radiológico de elección por tener mayor sensibilidad que la TC. Aunque los hallazgos encontrados mediante estas pruebas no sean específicos, la atrofia encefálica, cavum del septum pellucidum y la cisterna de la lámina terminas dilatada, son alteraciones visibles a través del uso de TC.<sup>6,15</sup>

También pueden utilizarse las tomografías computarizadas de emisión de fotones individuales (SPECT, por sus siglas en inglés), una prueba neurorradiológica que indica el deterioro de la perfusión en los lóbulos frontal y temporal y el estado del metabolismo cerebral; otra técnica son las imágenes de tensor de difusión (DTI, por sus siglas en inglés), con las cuales se determinan la integridad de los axones.<sup>1,6,16</sup> Barrio et al, en el año 2015 implementó el uso de glucosa marcada con flúor-18 mediante una tomografía por emisión de positrones para cuantificar el depósito y la distribución de tau en el cerebro, la cual se identificó en la necropsia de personas que habrían sufrido una lesión traumática.<sup>2,3,16</sup>

Últimamente, se ha venido trabajando para la implementación de biomarcadores en el estudio clínico y diagnóstico de la ETC en deportes de contacto, esto con el fin de que sea mucho más eficaz y más sencillo la evaluación del paciente y poder buscar las medidas pertinentes para el correcto y oportuno tratamiento; por tal motivo, este avance sería un logro de mucho valor. Dentro de los principales biomarcadores que se han estado usando, encontramos la medición de Tau, Fosfo-Tau y el polipeptido ligero de neurofilamentos en el líquido cefalorraquídeo; y la proteína glial S-100B en plasma. Estas herramientas son muy esenciales para la orientación médica, brindando información para perfeccionar la precisión del diagnóstico de ETC en vida y una indicación pronóstica.<sup>17,20</sup>

### **Prevención y Tratamiento**

El tratamiento para frenar el desarrollo de la ETC como consecuencia de la práctica de deportes de contacto ha sido muy poco estudiado. Por tal motivo, los avances obtenidos hasta la fecha en materia de tratamiento han tenido como fin, mitigar o apaciguar la existencia de los sín-

tomas tanto motrices, como neurológicos, cognitivos y/o comportamentales que se presentan en esta condición.<sup>3,6</sup>

No obstante, se han implementado diversos fármacos para tratar estas alteraciones como por ejemplo el suministro de Selegilina en un boxeador para detener el desarrollo del déficit neurológico ocasionado por la ETC, aunque su mecanismo de acción no ha sido muy bien establecida para esta enfermedad.<sup>3,6</sup> Por otro lado, la recomendación farmacológica es que los deportistas que presenten alteraciones motoras, características del parkinsonismo, y que afecten el desarrollo de sus actividades diarias, sean tratados con fármacos antiparkinsonianos como el Carbidopa-Levodopa. Aún no se ha esclarecido si los agentes colinérgicos actúan de forma efectiva contra la degeneración cognitiva. A pesar de esto, la implementación de sustancias de este tipo como lo es el Donepezilo, demanda un estudio más amplio para obtener mayores respuestas; esto, debido que su efectividad se ha evaluado en pacientes con encefalopatía traumática leve, pero no en ETC ocurrida en deportes como el boxeo.<sup>3,6</sup>

En aras de que los avances y resultados en el tratamiento empleado a estos pacientes es muy limitado, debe ser de mucha importancia la búsqueda permanente para prevenir que la incidencia de la ETC incremente; la manera más sencilla de ver estos resultados es disminuyendo el tiempo de exposición al trauma en los deportes de contacto. La amonestación de golpes malintencionados en el área craneal, como es el caso del Hockey sobre hielo y el fútbol, hace que esta exposición al trauma sea mucho menor.<sup>3,6,9</sup> En el caso del boxeo, la Asociación Médica Mundial realizó la sugerencia de cancelar la práctica de este deporte en el 2005 debido que el objetivo de éste es ocasionar a su contrincante un perjuicio corporal. Sin embargo, se ha estado buscando la forma de que esta actividad brinde más seguridad a los que la practiquen. Dentro de estos métodos encontramos la reducción de la cantidad de golpes en la cabeza en el momento de la pelea, la implementación de equipos protectores (Cascos y guantes), la educación y sensatez de los boxeadores a la hora de luchar, y el correcto actuar de los árbitros.<sup>20</sup>

Por último, para la prevención de los problemas ocasionados por la ETC, sería recomendable realizar una detección de los deportistas que estén más aptos a presentar esta condición. Esta detección puede hacerse mediante una prueba genética que posibilite determinar la presencia del alelo APOE4; y a la hora de presentar las primeras manifestaciones se pueden llevar a cabo evaluaciones neuropsicológicas muy detalladas y así poder guiar el manejo de estos pacientes y el tiempo necesario que los atletas deberán esperar para que vuelvan a practicar sus deportes.<sup>3,6,9</sup>

### **Conclusiones**

La ETC es una entidad definida como el deterioro neurológico secundario a la exposición de traumas cra-

neales a repetición cuyo desenlace clínico resulta en problemas dentro de los cuales se destacan las afecciones de memoria a largo plazo, cognición y trastornos del comportamiento. El retiro después de los 28 años, larga carrera deportiva, juego profesional, participar en mayor número de combates, mal desempeño y ser capaz de tolerar mayor cantidad de golpes sin ser eliminado se describen como factores de riesgo para padecer la enfermedad.

En el tejido se produce un fenómeno de inmunotoxicidad y alteración en la membrana del axolema, de los microtúbulos axonales y las neuronas, permitiendo el depósito de proteína tau, postulado como responsable principal del deterioro neuronal. El único diagnóstico efectivo para la ETC es mediante la realización de los análisis histopatológicos post-mortem, logrando identificar las lesiones patognomónicas como la acumulación anormal de la proteína tau en las células neuronales y gliales, y la presencia de ovillos neurofibrilares. Dado que el tratamiento empleado a estos pacientes es muy limitado, es importante una búsqueda con el fin de disminuir ETC, en conjunto con las estrategias de prevención. Además, es importante la realización de estudios epidemiológicos que permitan establecer la incidencia y prevalencia de esta entidad.

#### Referencias

- Perrine K, Helcer J, Tsiouris AJ, Pisapia DJ, Stieg P. The Current Status of Research on Chronic Traumatic Encephalopathy. *World Neurosurg*. 2017;102:533–44.
- McKee AC, Alosco ML, Huber BR. Repetitive Head Impacts and Chronic Traumatic Encephalopathy. *Neurosurg Clin N Am*. 2016;27(4):529–35.
- Martinez-Perez R, Paredes I, Munarriz PM, Paredes B, Alen JF. Chronic traumatic encephalopathy: The unknown disease. *Neurologia*. 2017;32(3):185–91.
- Iverson GL, Gardner AJ, McCrory P, Zafonte R, Castellani RJ. A critical review of chronic traumatic encephalopathy. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;56:276–93.
- Ling H, Hardy J, Zetterberg H. Neurological consequences of traumatic brain injuries in sports. *Mol Cell Neurosci*. 2015;66(PB):114–22.
- Jordan BD. Chronic Traumatic Brain Injury Associated with Boxing. *Semin Neurol*. 2000;20(2):179–85.
- Iacono D, Shively SB, Edlow BL, Perl DP. Chronic Traumatic Encephalopathy: Known Causes, Unknown Effects. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017;28(2):301–21.
- Blennow K, Hardy J, Zetterberg H. The Neuro-pathology and Neurobiology of Traumatic Brain Injury. *Neuron*. 2012;76(5):886–99.
- McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ, Hedley-Whyte ET, Gavett BE, Budson AE, et al. Chronic Traumatic Encephalopathy in Athletes: Progressive Tauopathy After Repetitive Head Injury. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009;68(7):709–35.
- McKee AC, Daneshvar DH, Alvarez VE, Stein TD. The neuropathology of sport. *Acta Neuropathol*. 2014;127(1):29–51.
- Omalu B. Chronic traumatic encephalopathy. *Prog Neurol Surg Basel, Karger*. 2014;28:38–49.
- McKee AC, Stein TD, Nowinski CJ, Stern RA, Daneshvar DH, Alvarez VE, et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain*. 2013;136(1):43–64.
- Vile AR, Atkinson L. Chronic Traumatic Encephalopathy: The cellular sequela to repetitive brain injury. *J Clin Neurosci*. 2017;41:24–9.
- Davis GA, Castellani RJ, McCrory P. Neurodegeneration and sport. *Neurosurgery*. 2015;76(6):643–55.
- Guterman A, Smith RW. Neurological Sequelae of Boxing. *Sport Med An Int J Appl Med Sci Sport Exerc*. 1987;4(3):194–210.
- Jordan BD. The clinical spectrum of sport-related traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(4):222–30.
- Gavett BE, Stern RA, McKee AC. Chronic Traumatic Encephalopathy: A Potential Late Effect of Sport-Related Concussive and Subconcussive Head Trauma. *Clin Sports Med*. 2011;30(1):179–88.
- Daneshvar DH, Goldstein LE, Kiernan PT, Stein TD, McKee AC. Post-traumatic neurodegeneration and chronic traumatic encephalopathy. *Mol Cell Neurosci*. 2015;66:81–90.
- Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Antonucci E, Erba N, Poli D, et al. Evolving concepts of chronic traumatic encephalopathy as a neuropathological entity. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(1):42–9.
- DeKosky ST, Blennow K, Ikonovic MD, Gandy S. Acute and chronic traumatic encephalopathies: pathogenesis and biomarkers. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(4):192–200.