



REVISIÓN

Encefalopatía crónica postraumática: aquella gran desconocida



R. Martínez-Pérez^{a,b,*}, I. Paredes^c, P.M. Munarriz^{a,b}, B. Paredes^d y J.F. Alén^{a,b}

^a Servicio de Neurocirugía, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

^b Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

^c Servicio de Neurocirugía, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

^d Departamento de Psicología, Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED), España

Recibido el 11 de febrero de 2014; aceptado el 8 de agosto de 2014

Accesible en línea el 17 de diciembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Demencia;
Encefalopatía;
Knock out;
Adolescente;
Deportivo;
Pugilística

KEYWORDS

Dementia;
Encephalopathy;
Knock out;
Adolescent;
Sports;
Boxing

Resumen La encefalopatía crónica postraumática es una enfermedad neurodegenerativa fruto de la acumulación de numerosos traumatismos craneoencefálicos, para la cual no existe un diagnóstico premórtem definitivo ni un tratamiento específico. Entre los factores de riesgo asociados con la encefalopatía crónica postraumática se encuentran: la exposición a deportes de contacto, la presencia de la apolipoproteína E4 y la edad avanzada. Histopatológicamente, aunque comparte ciertas características con la enfermedad de Alzheimer, tiene una presentación más específica (depósito de proteína tau fosforilada en forma de ovillos neurofibrilares, asociados a acúmulo de elementos del neuropilo, acompañados en ocasiones de placas de beta-amiloide). Clínicamente se caracteriza por un curso lento que se inicia con síntomas cognitivos leves y emocionales, y progresa hacia la aparición de síntomas parkinsonianos y demencia. A pesar de que existen elementos diagnósticos prometedores, no son, actualmente, una realidad, y la clave en el manejo de esta enfermedad es la prevención y la detección precoz de sus primeros síntomas.

© 2014 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Chronic traumatic encephalopathy: The unknown disease

Abstract Chronic traumatic encephalopathy is a neurodegenerative disease produced by accumulated minor traumatic brain injuries; no definitive premortem diagnosis and no treatments are available for chronic traumatic encephalopathy. Risk factors associated with chronic traumatic encephalopathy include playing contact sports, presence of the apolipoprotein E4, and old age. Although it shares certain histopathological findings with Alzheimer disease, chronic

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rafa11safin@hotmail.com (R. Martínez-Pérez).

traumatic encephalopathy has a more specific presentation (hyperphosphorylated tau protein deposited as neurofibrillary tangles, associated with neuropil threads and sometimes with beta-amyloid plaques). Its clinical presentation is insidious; patients show mild cognitive and emotional symptoms before progressing to parkinsonian motor signs and finally dementia. Results from new experimental diagnostic tools are promising, but these tools are not yet available. The mainstay of managing this disease is prevention and early detection of its first symptoms.

© 2014 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La encefalopatía crónica postraumática (ECP) es una entidad nosológica que se define como un deterioro neurológico progresivo, secundario a la acumulación de repetidos traumas craneales^{1,2}. Dentro del amplio espectro que constituye la ECP, la demencia pugilística (DP) se trata de una afectación neurodegenerativa consecuencia de la acumulación de proteína tau fosforilada en determinadas localizaciones del SNC, fruto de los traumatismos craneoencefálicos (TCE) repetidos que sufren los atletas que practican deportes de contacto. Fue inicialmente descrita en boxeadores como «punch drunk syndrome», concretamente en 1928 por el Dr. Harrison Martland³, y es durante la década de los 60 cuando se acuña el término de «demencia pugilística». Para simplificar la comprensión, consideraremos los términos ECP y DP como intercambiables. El vocablo de «conmoción cerebral», aunque ambiguo, queda definido por el Centro para el Control y la Detección del Trauma Craneal Leve como un TCE leve con una puntuación en la Escala de Coma de Glasgow entre 13 y 15, que está asociado a una pérdida de conocimiento de un tiempo considerado de duración, amnesia del episodio y/o confusión inmediata tras el traumatismo.

Durante los últimos años existe un creciente interés popular por la repercusión que tiene el TCE leve en el desarrollo de las actividades neurocognitivas y el posible grado de discapacidad asociado a largo plazo. Este interés se ha trasladado a la comunidad científica, y aunque existen algunos casos reportados cuyo fin es describir las alteraciones histopatológicas, así como otros estudios desarrollados en animales, el material de que disponemos sobre las bases fisiológicas, los métodos diagnósticos y los factores pronósticos y protectores es todavía escaso.

Nuestro objetivo será analizar, a través de una revisión exhaustiva de la literatura, los factores predictivos y de riesgo para el desarrollo de una ECP, así como los métodos diagnósticos actuales que permitan ayudar al facultativo a la correcta identificación de las fases iniciales de la enfermedad, prevenir su desarrollo y construir las bases para el desarrollo futuro de unas guías de actuación en el TCE leve en la práctica deportiva.

Epidemiología

El TCE leve es uno de los trastornos neurológicos más comunes, constituyendo el 90% de todas las agresiones

que se producen sobre el parénquima cerebral⁴. Los estudios epidemiológicos que permiten determinar la verdadera frecuencia de ECP o DP son sencillamente inexistentes⁵. Se estima que aproximadamente el 17% de los boxeadores profesionales retirados presentan ECP⁶, siendo una enfermedad rara en el subgrupo de boxeadores amateurs⁵. En una revisión realizada por McKee et al.⁷, de los 51 casos diagnosticados de ECP, 46 (90%) se trataban de deportistas profesionales. En su mayoría, estos deportistas realizaban deportes de contacto, especialmente boxeo y fútbol americano, comenzando la práctica de los mismos a una temprana edad⁷. No obstante, la aparición de los síntomas rara vez ocurre antes de su retirada⁵.

Factores de riesgo

Se han descrito varios factores de riesgo en la ECP, entre los que se incluyen la retirada después de los 28 años, una carrera profesional dilatada o haber participado en un elevado número de combates⁶. Los episodios de conmoción cerebral y trauma craneal exponen al deportista al riesgo de padecer esta enfermedad⁷. Hay una clara relación entre el número de episodios de fuera de combate —también conocidos como knocks out o K. O.— con la probabilidad de desarrollar DP⁸.

En un estudio realizado por Crisco et al.⁹ sobre jugadores universitario de fútbol americano, apreciaron que la severidad de los impactos recibidos por los deportistas variaban en función de la demarcación que tenían en su equipo. Estos resultados están en consonancia con el estudio histopatológico que desarrolló McKee et al.⁷, en el cual los 5 futbolistas que fueron diagnosticados de ECP jugaban en posiciones similares, esto es, en aquellas demarcaciones que sufrían de menos cantidad de energía en cada impacto, pero que soportaban un mayor número de golpes⁹. Del mismo modo, es nuestra hipótesis que estas variaciones también son susceptibles de encontrarse en el boxeo, en función de la categoría en la que compitan los púgiles. Con dicha suposición, y haciendo extracción de los resultados de Crisco et al.⁹ y McKee et al.⁷, los púgiles de menor peso serían aquellos expuestos a mayor cantidad de golpes (aunque estos fuesen de menor intensidad) y, por tanto, sería esta categoría la más susceptible de desarrollar un cuadro neurológico compatible con ECP a largo plazo.

Parece razonable que para desarrollar ECP sea necesario que el individuo sufra traumas craneoencefálicos. No obstante, no todos los jugadores que están sometidos a estos

traumatismos desarrollan esta enfermedad. Por lo tanto, sería interesante dilucidar los factores asociados a esta progresión. Una de las grandes cuestiones que plantea el estudio de la DP o ECP es si un único golpe es capaz de causarla. Johnson et al.¹⁰ observaron que un tercio de los individuos que habían sufrido un traumatismo craneal presentaban depósitos neurofibrilares, mientras que era excepcional este hallazgo en los controles sanos que no habían sido sometidos a ningún traumatismo. En un estudio realizado sobre un modelo animal, Laurer et al.¹¹ determinaron que los cambios que se producen en los estudios neurocognitivos, así como en los hallazgos histopatológicos, se daban tanto en los individuos que habían estado sometidos a un único traumatismo como en aquellos que sufrían traumas repetidos en menos de 24h, si bien estos cambios eran mucho más acentuados en el segundo grupo. Por tanto, es lógico pensar que la severidad y presentación de esta enfermedad precisa de traumatismos craneales de repetición, y que su riesgo se incrementa cuando dichos traumatismos se acortan en el tiempo.

La edad es otro posible factor de riesgo. Si bien a edades tempranas un TCE desencadenaría las cascadas enzimáticas neurodestructivas que se mantendrán a lo largo de toda su carrera profesional¹², los individuos jóvenes disponen de una mayor plasticidad neuronal, y, por tanto, son los pacientes de mayor edad los que presentan un mayor riesgo¹³.

Entre los factores genéticos implicados, merece una especial mención el gen de la apolipoproteína E (apoE). La apoE se trata de una proteína de 299 aminoácidos que se encuentra codificada en un gen (ApoE) para el cual existen 3 variables alélicas (E2, E3 y E4) que se presentan con una frecuencia de 7, 78 y 15%, respectivamente, en sujetos de raza blanca¹⁴. La apoE se produce en las células gliales y es el mayor transportador de lípidos a través del líquido cefalorraquídeo. También es responsable del mantenimiento de la integridad estructural de los microtúbulos dentro del axón y la neurona. El alelo apoE4 está implicado en el pronóstico y la presentación de ciertos trastornos neurológicos, como son la enfermedad de Alzheimer (EA)¹⁵, la hemorragia subaracnoidea¹⁶, el trauma craneal^{17,18}, así como la isquemia que se produce después de un traumatismo craneal¹⁹. También la presencia del alelo apoE4 se asocia con hematomas intracerebrales de mayor tamaño¹⁹. El cerebro que ha sufrido un traumatismo es especialmente sensible a la isquemia, por lo que los insultos secundarios que se produzcan condicionarán una peor evolución. Son diversos los estudios que han demostrado un ensombrecimiento del pronóstico en el TCE por la existencia del alelo E4^{18,20}. Jordan et al.²¹ demostraron, en un estudio realizado sobre boxeadores profesionales, que los sujetos que tenían unas peores puntuaciones en los test neurocognitivos presentaban, al menos, un alelo apoE4. Estos autores concluyeron que el alelo apoE4 puede estar asociado con una mayor severidad de los daños que se produzcan por un TCE a largo plazo en los boxeadores altamente expuestos.

Histopatología

Los hallazgos básicos de la ECP consisten en el acúmulo, en disposición en banda o alargado, de pequeños o grandes ovillos neurofibrilares con inmunorreactividad para la

proteína tau fosforilada, acompañado de astrocitos reactivos y un punteado de elementos del neuropilo^{22,23}. Existen otros hallazgos menos consistentes y que tampoco son específicos de esta enfermedad, como el depósito de beta-amiloide, el cual se encuentra en el 50% de los casos con ECP, aproximadamente, al contrario que en la EA, donde es un hallazgo casi constante⁷. Otra diferencia entre estas 2 entidades es la distribución de los ovillos neurofibrilares, los cuales se distribuyen homogéneamente en la EA y mucho más irregularmente en los casos con ECP, comenzando con la disposición de los ovillos neurofibrilares perivasculares y los elementos del neuropilo en el fondo de los surcos corticales²⁴. Estos cambios, en la ECP, son especialmente notorios a nivel de las cortezas frontal, subcallosa, insular, temporal, parietal dorsolateral y occipital²³. Por último, la afectación del hipocampo en la enfermedad que nos ocupa es escasa, mientras que constituye un hallazgo precoz casi invariable en los casos de EA²⁵. Otro elemento diferencial con la EA está basado en un hallazgo casi constante en la ECP (> 85% de los casos), que consiste en el acúmulo anormal de proteína TDP-43, la cual se encuentra asociada a la proteína tau fosforilada. Esta proteinopatía se encuentra también en otras variantes de la esclerosis lateral amiotrófica, por lo que se especula que algunos subtipos de esta enfermedad podrían estar relacionados con la acumulación de TCE leves de repetición²⁶.

Correlación fisiopatológica

Tal como definió Omalu et al.²⁷, la ECP se trata de un síndrome neurodegenerativo progresivo que se desarrolla por impactos episódicos y repetidos sobre la cabeza, que someten al cerebro a unas fuerzas de aceleración-desaceleración, responsables de dicho deterioro.

Durante la última década ha existido un creciente interés por analizar el efecto que pueden tener los traumatismos craneales repetidos sobre distintas funciones neurológicas^{28,29}. Del mismo modo, un estudio realizado por Kanayama et al.³⁰ demostró que TCE leves repetidos inducían cambios en las proteínas del citoesqueleto en la corteza y el hipocampo, mientras que un TCE aislado no los producía. Laurer et al.¹¹, en consonancia con sus resultados obtenidos, concluyeron que la vulnerabilidad cerebral ante un trauma craneal aumenta con un segundo traumatismo recibido en menos de 24h. Otro trabajo realizado por el mismo grupo de estudio demostró que las lesiones que se producían a corto y largo plazo eran mayores cuando los traumatismos repetidos ocurrían en un espacio de tiempo aún más corto³¹.

Inicialmente, se pensó que el responsable del daño axonal era el componente mecánico que las fuerzas de cizallamiento producían directamente sobre la membrana de los axones¹³. Con la llamada teoría de la inmunotoxicidad^{23,32}, se ha especulado con que pequeños defectos o cambios locales en la barrera hematoencefálica favorecen el paso de proteínas que actúan como mediadores de la cascada enzimática que se desencadena durante los fenómenos de inflamación y reparación. Sin embargo, si el estímulo se mantiene activo en el tiempo (como, por ejemplo, ante un segundo TCE) daría lugar a un proceso de inmunotoxicidad y una alteración en la membrana del axolema, así como en la estructura de los microtúbulos que componen los

axones y las neuronas^{33,34}, permitiendo el depósito de proteína tau, la cual parece ser la principal responsable del deterioro neuronal³⁵.

Los primeros estudios sobre la biofísica del trauma craneal y la conmoción, realizados sobre primates, llegaron a la conclusión de que el fenómeno de conmoción cerebral era producido fundamentalmente por aceleración rotacional y fuerzas de cizallamiento, siendo menos importante para ello el fenómeno de impacto y contragolpe^{36,37}. A pesar de que el modelo en primates es bastante similar a la conmoción en humanos, estos estudios están limitados por el pequeño número de la muestra. Durante los últimos años se han hecho progresos en experimentos basados en datos de telemetría, obtenidos de los cascos de deportistas de diferentes ligas profesionales y universitarias de deportes de contacto^{38,39}. Los resultados de estas investigaciones determinaron que las mayores fuerzas de tensión se impartían sobre la región correspondiente a las estructuras centrales del diencefalo y el telencefalo⁴⁰, de tal modo que estas fuerzas aplicadas a estructuras como el mesencefalo (sustancia reticular ascendente), cuerpo caloso y fórnix son las responsables del episodio de pérdida de conocimiento, amnesia y disfunción cognitiva^{7,40}. Crisco et al.⁹ determinaron que los impactos que se producían sobre el vértex craneal presentaban la menor fuerza rotacional, pero una importante fuerza lineal, viéndose asociados estos traumatismos a fracturas de la columna cervical. Por el contrario, los golpes que se producían en el lateral sometían a la cabeza a una gran fuerza de aceleración rotacional, que era la responsable de la conmoción cerebral y la pérdida de conocimiento.

El concepto de «reserva cognitiva» hace referencia a la capacidad del sistema nervioso para desarrollar sistemas o vías alternativos que le permitan compensar los déficits iniciales⁴¹. Cuando ciertos mecanismos asociados degenerativos (edad, tóxicos, traumas, etc.) se encuentran presentes, la capacidad cognitiva queda sobrepasada y los mecanismos de compensación se hacen insuficientes, facilitando la disminución del rendimiento de los parámetros neurocognitivos.

Presentación clínica

Mientras que la conmoción cerebral y el episodio posconmocional representan estados temporales de deterioro neuronal y axonal, la ECP se trata de una enfermedad neurodegenerativa que ocurre años o décadas después de la recuperación de la sintomatología aguda y subaguda del trauma craneal. A pesar de que la sintomatología propia del síndrome posconmocional puede permanecer durante largos períodos de tiempo, suele resolverse en los primeros 3 meses¹³. En cambio, los síntomas propios de la ECP evolucionan a lo largo del tiempo, y son, por tanto, degenerativos. La clínica de la ECP suele iniciarse en las edades medias de la vida, típicamente cuando el deportista ya se ha retirado de su carrera profesional, aunque en algunos individuos pueden comenzar a manifestar alteraciones cognitivas de forma temprana. En efecto, son los fallos de memoria y atención, así como los déficits de las funciones frontales y ejecutivas, los primeros síntomas, todos ellos *neurocognitivos*, en manifestarse en este espectro de la enfermedad, y están presentes en casi todos los pacientes en los momentos

iniciales de esta dolencia⁷. Posteriormente suelen ser notorias las alteraciones *neuropsicológicas*, si bien muchas de estas manifestaciones están presentes desde las fases iniciales, aunque suelen pasar desapercibidas, dado que muchas veces son difíciles de diferenciar de los rasgos premórbidos de personalidad del individuo⁵. Particularmente, estos cambios en el *estado de ánimo* y el *comportamiento* son definidos por la familia y amigos como apatía, agresividad, irritabilidad y enfado injustificado, y están reportados hasta en un tercio de los pacientes que sufren un cuadro compatible con ECP⁷. El uso de test neuropsicológicos es de especial importancia en el diagnóstico precoz de la enfermedad y la monitorización de los jugadores expuestos a deportes de contacto, puesto que habitualmente los cambios psicocognitivos persisten más tiempo, a pesar de haber desaparecido los síntomas neurológicos motores más evidentes en el período posconmocional, y pueden determinar el manejo y la decisión de volver al juego en el caso de que los síntomas psicológicos y comportamentales sigan estando presentes⁴². De modo similar pueden aparecer *síntomas motores*, llegando a estar presentes de forma clara hasta en un 40% de los sujetos con ECP, según la serie de McKee et al.⁷. Dentro de este tipo de alteraciones suelen ser precoces la disartria leve y discretas alteraciones de la estabilidad, que suelen ponerse de manifiesto muy tempranamente con la prueba de Romberg⁵. A medida que progresa la clínica aparecen la ataxia, las alteraciones de la coordinación, la espasticidad y el parkinsonismo⁴³. En muy raros casos se llega a desarrollar demencia en el contexto de la ECP¹³. La relativa infrecuencia de esta última fase podría deberse a la mortalidad precoz asociada a suicidio, aunque dicha asociación no queda claramente establecida en la literatura⁴⁴.

Diagnóstico

Test neuropsicológicos y neurofisiológicos

Si bien los cambios que se producen en las funciones cognitivas y motoras son en la mayoría de los casos inicialmente asintomáticos, tras superar un breve período posconmocional⁴⁵, conforme aumenta la edad del atleta, este es más susceptible de presentar puntuaciones más bajas en los test neuropsicológicos y pruebas básicas motoras⁴⁶. En los últimos años han surgido una serie de test neurofisiológicos encaminados a detectar los cambios electrofisiológicos subclínicos en respuesta a estímulos que se producen en los atletas más jóvenes. Los cambios electrofisiológicos que se producen varían en función del número de conmociones cerebrales que presentan los atletas⁴⁷. Los deportistas jóvenes con unos cambios más evidentes en este patrón neurofisiológico en las fases iniciales de su carrera profesional padecerán con mayor probabilidad alteraciones neurocognitivas detectadas con los test convencionales⁴⁶. No obstante, parece que los test motores que evalúan la estabilidad no son lo suficientemente sensibles como para detectar alteraciones evidentes en las primeras fases^{48,49}. Por otro lado, las técnicas de estimulación magnética transcranial sí que son capaces de determinar que existe una relación entre las diferentes respuestas a estos estímulos y el número de traumatismos repetidos, pero todas estas conclusiones se

basan en estudios preliminares y, por tanto, falta por concretar que dichas alteraciones en las pruebas de estimulación magnética transcraneal sean una forma de detectar de forma precoz la aparición de la enfermedad⁵⁰. Actualmente, no es posible determinar si estas alteraciones subclínicas que se producen tempranamente en los atletas son consecuencia de los sucesivos traumas craneales o, por el contrario, representan una característica premórbida de aquellos atletas que son más susceptibles de sufrir una conmoción cerebral⁵¹. Las dianas terapéutica y preventiva deben ir dirigidas al mantenimiento de esta reserva funcional el mayor tiempo posible, así como a una recuperación del estado basal lo más completa que se pueda.

Resonancia magnética

El papel de la resonancia magnética (RM) convencional en la prevención de los efectos deletéreos del trauma craneal es bastante limitado. En las secuencias convencionales de la RM la ECP muestra una serie de cambios inespecíficos. Sin embargo, estos cambios se producen una vez que existe un daño estructural establecido en el parénquima cerebral, que con gran probabilidad conducirá inevitablemente (si no lo ha hecho ya) a una ECP. Del mismo modo, la secuencia eco de gradiente ha demostrado su utilidad en la detección de microhemorragias asociadas a la lesión axonal difusa. No obstante, incluso cuando se detectan lesiones estructurales focales con las técnicas de RM convencional, su valor pronóstico en la evolución del paciente es incierto^{52,53}. Algún estudio sobre modelo animal ha descrito la utilidad del tensor de difusión como método sensible para detectar cambios ultraestructurales. Mac Donald et al.⁵⁴ mostraron que un aumento de la anisotropía se correlacionaba con un incremento de la tinción para proteína precursora de amiloide, evidenciando que el tensor de difusión tiene una sensibilidad suficiente para demostrar cambios ultraestructurales muy sutiles. Todavía no se conoce el mecanismo por el que se producen esos cambios en la anisotropía, si bien existe la teoría de que la pérdida de la integridad microestructural de la sustancia blanca altera los valores de la fracción de anisotropía⁵⁵. Sin embargo, el conocimiento sobre su utilidad para predecir el desarrollo de la ECP es todavía limitado. Existe una creciente evidencia de que las diferencias individuales en la integridad microestructural de la sustancia blanca condicionan una variación dentro de un amplio rango en las habilidades cognitivas⁵⁶, de tal modo que en los individuos que han sufrido una conmoción cerebral presentan una correlación entre los valores mayores de la FA de la sustancia blanca frontoparietal y alteraciones de la memoria, mientras que los sujetos con unos valores mayores de anisotropía en la sustancia blanca frontoestriatal presentarán déficits en el control de la atención^{57,58}. El reconocimiento de un determinado patrón lesional en la ECP podría ayudar a detectar de forma precoz a los atletas más susceptibles de desarrollar la enfermedad.

Medicina nuclear: tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada

Utilizando la glucosa marcada con flúor-18 podemos estimar el consumo metabólico cerebral⁵⁹. Las técnicas de

neuroimagen funcional presentan una excelente sensibilidad para detectar alteraciones tras un TCE, además de ofrecer una buena correlación anatomoclínica⁶⁰. En un estudio realizado sobre animales⁶¹, se identificó un patrón temporal trifásico referente al consumo metabólico de glucosa en los individuos que habían sufrido un trauma craneal. Una breve respuesta inicial de hiperglucolisis era seguida de un período relativamente prolongado de depresión metabólica asociado con déficits neurológicos. Finalmente, en la tercera fase tenía lugar una recuperación de la función metabólica en las áreas más relevantes. En humanos se ha encontrado un patrón trifásico similar^{62,63}. Varios estudios demuestran que los pacientes con una buena recuperación neurológica presentan mayor consumo metabólico de glucosa^{63,64}. Estudios basados en la tomografía por emisión de fotones (SPECT) no han mostrado la misma consistencia en sus resultados⁶⁵. La utilidad de estas pruebas de imagen es controvertida actualmente, aunque parece existir una tendencia en la que estos estudios podrían identificar a los deportistas con mayores posibilidades de desarrollar una ECP-DP.

Nuevas tendencias en la terapéutica y la prevención

Actualmente, existen pocas líneas de tratamiento probadas que frenen el desarrollo de esta enfermedad, y la mayoría de los esfuerzos están encaminados a «aliviar» o «paliar» la presencia de síntomas motores, neuropsicológicos y cognitivos. El uso de selegilina ha sido propuesto por Colosimo y Albanese como tratamiento destinado a evitar la progresión de la enfermedad en un boxeador, pero su uso no está extendido⁶⁶. Queda recomendado el uso empírico de fármacos antiparkinsonianos (levodopa) en los pacientes que presentan síntomas motores incapacitantes⁵. No está claro que el uso de agentes colinérgicos detengan o mejoren los síntomas cognitivos^{67,68}.

El grueso de estrategias preventivas están destinadas a evitar la exposición prolongada a deportes de contacto, así como a detectar a aquellos individuos que presentan una susceptibilidad individualizada a presentar ECP⁵. Para ello, son de especial importancia las pruebas de detección genética que permiten determinar la presencia del alelo apoE4. La utilización de adecuados test neuropsicológicos selecciona a aquellos individuos que presentan síntomas incipientes y, por tanto, permite guiar el manejo de estos enfermos, orientando el momento en el que los deportistas pueden incorporarse al juego⁶⁹.

Conclusión

La ECP se trata de un deterioro neurológico asociado al depósito de proteína tau fosforilada provocado por la carga repetida de numerosos traumatismos craneales que comparte hallazgos con enfermedades neurodegenerativas como la EA, con un curso clínico a veces indistinguible, y cuyo diagnóstico final solo es posible establecerse post mortem.

Los test neuropsicológicos parecen ser los más sensibles para detectar los síntomas iniciales de la ECP, y permiten establecer reglas de manejo que guíen la reintroducción a la

práctica deportiva. Las nuevas técnicas de secuencias de RM (eco de gradiente, difusión) y la Medicina Nuclear son técnicas prometedoras, pero no son una realidad en el diagnóstico certero de esta enfermedad. Dado que no existen dianas terapéuticas específicas, la estrategia más plausible en la actualidad radica en la prevención, evitando la exposición prolongada y determinando los individuos más susceptibles (estudio genético de detección del alelo -apoE4).

Conflicto de intereses

No existen conflictos de interés por parte de ninguno de los autores de este trabajo, ni se ha recibido financiación alguna para la realización del mismo. Este trabajo no ha sido expuesto previamente en ninguna comunicación o revista.

Bibliografía

- Thurman DJ, Branche CM, Sniezek JE. The epidemiology of sports-related traumatic brain injuries in the United States: Recent developments. *J Head Trauma Rehabil.* 1998;13:1–8.
- Lacava G. Boxer's encephalopathy. *J Sports Med Phys Fitness.* 1963;168:87–92.
- Martland HS. Punch drunk. *JAMA.* 1928;91:1103–7.
- Fourtassi M, Hajjioui A, Ouahabi AE, Benmassaoud H, Hajjaj-Hassouni N, Khamlichi AE. Long term outcome following mild traumatic brain injury in Moroccan patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011;113:716–20.
- Jordan BD. Chronic traumatic brain injury associated with boxing. *Semin Neurol.* 2000;20:179–85.
- Roberts AH. Brain damage in boxers: A study of the prevalence of traumatic encephalopathy among ex-professional boxers. London: Pitman Medical & Scientific Publishing Co., Ltd.; 1969.
- 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;68:709–35.
- Jordan BD, Jahre C, Hauser WA, Zimmerman RD, Zarrelli M, Lipsitz EC, et al. CT of 338 active professional boxers. *Radiology.* 1992;185:509–12.
- Crisco JJ, Wilcox BJ, Beckwith JG, Chu JJ, Duhaime AC, Rowson S, et al. Head impact exposure in collegiate football players. *J Biomech.* 2011;44:2673–8.
- Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Widespread tau and amyloid-beta pathology many years after a single traumatic brain injury in humans. *Brain Pathol.* 2012;22:142–9.
- Laurer HL, Bareyre FM, Lee VM, Trojanowski JQ, Longhi L, Hoover R, et al. Mild head injury increasing the brain's vulnerability to a second concussive impact. *J Neurosurg.* 2001;95:859–70.
- Wall SE, Williams WH, Cartwright-Hatton S, Kelly TP, Murray J, Murray M, et al. Neuropsychological dysfunction following repeat concussions in jockeys. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:518–20.
- Saulle M, Greenwald BD. Chronic traumatic encephalopathy: A review. *Rehabil Res Pract.* 2012;2012:816069.
- Xia Z, Dickens M, Raingeaud J, Davis RJ, Greenberg ME. Opposing effects of ERK and JNK-p38 MAP kinases on apoptosis. *Science.* 1995;270:1326–31.
- Seto-Salvia N, Clarimon J. Genetics of Alzheimer's disease. *Rev Neurol.* 2010;50:360–4.
- Leung CH, Poon WS, Yu LM, Wong GK, Ng HK. Apolipoprotein E genotype and outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2002;33:548–52.
- Zhou W, Xu D, Peng X, Zhang Q, Jia J, Crutcher KA. Meta-analysis of APOE4 allele and outcome after traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2008;25:279–90.
- Teasdale GM, Nicoll JA, Murray G, Fiddes M. Association of apolipoprotein E polymorphism with outcome after head injury. *Lancet.* 1997;350:1069–71.
- Liaquat I, Dunn LT, Nicoll JA, Teasdale GM, Norrie JD. Effect of apolipoprotein E genotype on hematoma volume after trauma. *J Neurosurg.* 2002;96:90–6.
- Kutner KC, Erlanger DM, Tsai J, Jordan B, Relkin NR. Lower cognitive performance of older football players possessing apolipoprotein E epsilon4. *Neurosurgery.* 2000;47:651–7, discussion 657–8.
- Jordan BD, Relkin NR, Ravdin LD, Jacobs AR, Bennett A, Gandy S. Apolipoprotein E epsilon4 associated with chronic traumatic brain injury in boxing. *JAMA.* 1997;278:136–40.
- Omalu B, Bailes J, Hamilton RL, Kamboh MI, Hammers J, Case M, et al. Emerging histomorphologic phenotypes of chronic traumatic encephalopathy in American athletes. *Neurosurgery.* 2011;69:173–83, discussion 183.
- Blaylock RL, Maroon J. Immunoexcitotoxicity as a central mechanism in chronic traumatic encephalopathy-A unifying hypothesis. *Surg Neurol Int.* 2011;2:107.
- 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;30:179–88, xi.
- DeKosky ST, Ikonovic MD, Gandy S. Traumatic brain injury: Football, warfare, and long-term effects. *Minn Med.* 2010;93:46–7.
- Chen H, Richard M, Sandler DP, Umbach DM, Kamel F. Head injury and amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol.* 2007;166:810–6.
- Omalu BI, DeKosky ST, Minster RL, Kamboh MI, Hamilton RL, Wecht CH. Chronic traumatic encephalopathy in a National Football League player. *Neurosurgery.* 2005;57:128–34, discussion 134.
- Kane MJ, Angoa-Pérez M, Briggs DI, Viano DC, Kreipke CW, Kuhn DM. A mouse model of human repetitive mild traumatic brain injury. *J Neurosci Methods.* 2012;203:41–9.
- Bennett RE, Mac Donald CL, Brody DL. Diffusion tensor imaging detects axonal injury in a mouse model of repetitive closed-skull traumatic brain injury. *Neurosci Lett.* 2012;513:160–5.
- Kanayama G, Takeda M, Niigawa H, Ikura Y, Tamii H, Taniguchi N, et al. The effects of repetitive mild brain injury on cytoskeletal protein and behavior. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1996;18:105–15.
- Longhi L, Saatman KE, Fujimoto S, Raghupathi R, Meaney DF, Davis J, et al. Temporal window of vulnerability to repetitive experimental concussive brain injury. *Neurosurgery.* 2005;56:364–74, discussion 374.
- Mortimer JA, French LR, Hutton JT, Schuman LM. Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease. *Neurology.* 1985;35:264–7.
- Giza CC, Hovda DA. The neurometabolic cascade of concussion. *J Athl Train.* 2001;36:228–35.
- Serbest G, Burkhardt MF, Siman R, Raghupathi R, Saatman KE. Temporal profiles of cytoskeletal protein loss following traumatic axonal injury in mice. *Neurochem Res.* 2007;32:2006–14.
- Spillantini MG, Bird TD, Ghetti B. Frontotemporal dementia and Parkinsonism linked to chromosome 17: A new group of tauopathies. *Brain Pathol.* 1998;8:387–402.
- Ommaya AK. Nervous system injury and the whole body. *J Trauma.* 1970;10:981–90.
- Masuzawa H, Nadamura N, Hirakawa K, Sano K, Matsuno M. Experimental head injury & concussion in monkey using pure linear acceleration impact. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1976;16(P11):77–90.

38. Duhaime AC, Beckwith JG, Maerlender AC, McAllister TW, Crisco JJ, Duma SM, et al. Spectrum of acute clinical characteristics of diagnosed concussions in college athletes wearing instrumented helmets: Clinical article. *J Neurosurg.* 2012;117:1092–9.
39. Rowson S, Duma SM, Beckwith JG, Chu JJ, Greenwald RM, Crisco JJ, et al. Rotational head kinematics in football impacts: An injury risk function for concussion. *Ann Biomed Eng.* 2012;40:1–13.
40. Pellman EJ, Viano DC, Tucker AM, Casson IR, Waeckerle JF. Concussion in professional football: Reconstruction of game impacts and injuries. *Neurosurgery.* 2003;53:799–812, discussion 812–4.
41. Allen JS, Bruss J, Damasio H. The aging brain: The cognitive reserve hypothesis and hominid evolution. *Am J Hum Biol.* 2005;17:673–89.
42. Erlanger DM, Kutner KC, Barth JT, Barnes R. Neuropsychology of sports-related head injury: Dementia pugilistica to post concussion syndrome. *Clin Neuropsychol.* 1999;13:193–209.
43. Mendez MF. The neuropsychiatric aspects of boxing. *Int J Psychiatry Med.* 1995;25:249–62.
44. Wortzel HS, Shura RD, Brenner LA. Chronic traumatic encephalopathy and suicide: A systematic review. *Biomed Res Int.* 2013;2013:424280.
45. Bruce JM, Echemendia RJ. History of multiple self-reported concussions is not associated with reduced cognitive abilities. *Neurosurgery.* 2009;64:100–6, discussion 106.
46. De Beaumont L, Theoret H, Mongeon D, Messier J, Leclerc S, Tremblay S, et al. Brain function decline in healthy retired athletes who sustained their last sports concussion in early adulthood. *Brain.* 2009;132(Pt 3):695–708.
47. Gaetz M, Goodman D, Weinberg H. Electrophysiological evidence for the cumulative effects of concussion. *Brain Inj.* 2000;14:1077–88.
48. Cavanaugh JT, Guskiewicz KM, Giuliani C, Marshall S, Mercer VS, Stergiou N. Recovery of postural control after cerebral concussion: New insights using approximate entropy. *J Athl Train.* 2006;41:305–13.
49. McCrea M, Guskiewicz KM, Marshall SW, Barr W, Randolph C, Cantu RC, et al. Acute effects and recovery time following concussion in collegiate football players: The NCAA Concussion Study. *JAMA.* 2003;290:2556–63.
50. De Beaumont L, Lassonde M, Leclerc S, Theoret H. Long-term and cumulative effects of sports concussion on motor cortex inhibition. *Neurosurgery.* 2007;61:329–36, discussion 336–7.
51. De Beaumont L, Henry LC, Gosselin N. Long-term functional alterations in sports concussion. *Neurosurg Focus.* 2012;33:E8.
52. Scheid R, Walther K, Guthke T, Preul C, von Cramon DY. Cognitive sequelae of diffuse axonal injury. *Arch Neurol.* 2006;63:418–24.
53. Hughes DG, Jackson A, Mason DL, Berry E, Hollis S, Yates DW. Abnormalities on magnetic resonance imaging seen acutely following mild traumatic brain injury: Correlation with neuropsychological tests and delayed recovery. *Neuroradiology.* 2004;46:550–8.
54. Mac Donald CL, Dikranian K, Song SK, Bayly PV, Holtzman DM, Brody DL. Detection of traumatic axonal injury with diffusion tensor imaging in a mouse model of traumatic brain injury. *Exp Neurol.* 2007;205:116–31.
55. Arfanakis K, Haughton VM, Carew JD, Rogers BP, Dempsey RJ, Meyerand ME. Diffusion tensor MR imaging in diffuse axonal injury. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23:794–802.
56. Tirapu-Ustárroz J, Luna-Lario P, Hernández-Goñi P, García-Suescun I. Relación entre la sustancia blanca y las funciones cognitivas. *Rev Neurol.* 2011;52:725–42.
57. Liston C, Watts R, Tottenham N, Davidson MC, Niogi S, Uluğ AM, et al. Frontostriatal microstructure modulates efficient recruitment of cognitive control. *Cereb Cortex.* 2006;16:553–60.
58. Niogi SN, Mukherjee P, Ghajar J, Johnson CE, Kolster R, Lee H, et al. Structural dissociation of attentional control and memory in adults with and without mild traumatic brain injury. *Brain.* 2008;131(Pt 12):3209–21.
59. Carnero-Pardo C. Revisión sistemática sobre la utilidad de la tomografía por emisión de positrones en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol.* 2003;37:860–70.
60. De la Cueva-Barrao L, Noé-Sebastián E, Sopena-Novales P, López-Aznar D, Ferri-Campos J, Colomer-Font C, et al. Relevancia clínica de la FDG-PET en los traumatismos craneoencefálicos graves. *Rev Neurol.* 2009;49:58–63.
61. Hovda D. Metabolic dysfunction. En: Narayan RK, Wiberger JE, Povlishock JT, editores. *Neurotrauma.* New York: Mc Graw Hill; 1996. p. 1459–78.
62. Yamaki T, Yoshino E, Fujimoto M, Ohmori Y, Imahori Y, Ueda S. Chronological positron emission tomographic study of severe diffuse brain injury in the chronic stage. *J Trauma.* 1996;40:50–6.
63. Bergsneider M, Hovda DA, McArthur DL, Etchepare M, Huang SC, Sehati N, et al. Metabolic recovery following human traumatic brain injury based on FDG-PET: Time course and relationship to neurological disability. *J Head Trauma Rehabil.* 2001;16:135–48.
64. Tenjin H, Ueda S, Mizukawa N, Imahori Y, Hino A, Yamaki T, et al. Positron emission tomographic studies on cerebral hemodynamics in patients with cerebral contusion. *Neurosurgery.* 1990;26:971–9.
65. Kant R, Smith-Seemiller L, Isaac G, Duffy J. Tc-HMPAO SPECT in persistent post-concussion syndrome after mild head injury: Comparison with MRI/CT. *Brain Inj.* 1997;11:115–24.
66. Colosimo C, Albanese A. Boxer disqualified for taking selegiline. *Lancet.* 1995;346:647.
67. Goldberg E, Gerstman LJ, Mattis S, Hughes JE, Bilder RM Jr, Sirio CA. Effects of cholinergic treatment on posttraumatic anterograde amnesia. *Arch Neurol.* 1982;39:581.
68. Taverni JP, Seliger G, Lichtman SW. Donepezil medicated memory improvement in traumatic brain injury during post acute rehabilitation. *Brain Inj.* 1998;12:77–80.
69. Erlanger D, Feldman D, Kutner K, Kaushik T, Kroger H, Festa J, et al. Development and validation of a web-based neuropsychological test protocol for sports-related return-to-play decision-making. *Arch Clin Neuropsychol.* 2003;18:293–316.