



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **EFECTO DEL BOXEO EN LA ENCEFALOPATÍA CRÓNICA POSTRAUMÁTICA**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Febrero 2025

**Autor:** José Torres López  
**Modalidad:** Revisión bibliográfica  
**Tutor/es:** José Ricardo Nalda Molina

## Índice

Resumen	3
Introducción	3
Metodos	9
Objetivos	10
Resultados	10
Discusión	11
Mecanismos biofísicos en el boxeo	11
Características macroscópicas de la ECP	12
Características microscópicas	14
Enfermedades neurodegenerativas comórbidas	21
Genetica	21
Biomarcadores	24
Diagnostico de la ECP	26
Nuevas tendencias en la terapéutica y prevención	33
Conclusiones	33
Bibliografía	34

## **Resumen**

La encefalopatía crónica postraumática (ECP) se trata de una enfermedad neurodegenerativa que tradicionalmente se ha asociado al boxeo debido a la gran cantidad de traumatismos craneoencefálicos a los que se encuentran expuestos. Este trabajo realiza una revisión bibliográfica sobre la relación entre el boxeo y la ECP, sus mecanismos fisiopatológicos, características neuropatológicas, diagnóstico y posibles estrategias terapéuticas.

La encefalopatía crónica postraumática se caracteriza por cambios macroscópicas como la atrofia cerebral y cavum septum pellucidum y cambios microscópicos como la acumulación anómala de proteínas tau y TDP-43, neuroinflamación y degeneración axonal.

El diagnóstico de la encefalopatía crónica postraumática ha avanzado mediante neuroimagen (RM, PET y SPECT) y la búsqueda de biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo y la sangre, aunque actualmente sigue presentado limitaciones. En cuanto al tratamiento a día de hoy no disponemos de terapias curativas y los enfoques se centran en el manejo sintomático. Se destaca la importancia de identificar factores genéticos como el gen de la apolipoproteína E (APOE) siendo el alelo  $\epsilon 4$  el importante, ya que su presencia podría predisponer a padecer la enfermedad.

Este estudio resalta la necesidad de más investigación para mejorar el diagnóstico precoz, establecer biomarcadores específicos y desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas eficaces.

## **Introducción**

La encefalopatía crónica postraumática (ECP) o encefalopatía traumática crónica (ETC) es una entidad nosológica que se define como un deterioro neurológico progresivo, secundario a la acumulación de repetidos traumas craneales [7,3]. Este concepto de que la exposición a una lesión cerebral

traumática puede provocar cambios neurodegenerativos fue introducido por primera vez en 1926 en una presentación en la reunión anual de la Asociación Neurológica Americana por Osnato y Giliberti [1]. En 1928, Harrison Martland, describió por primera vez el espectro clínico de anomalías encontradas en "casi la mitad de los boxeadores que han permanecido en el juego el tiempo suficiente", ya que los boxeadores son atletas que reciben numerosos golpes en la cabeza durante el entrenamiento y la competición, estos boxeadores que mostraban anomalías cognitivas, conductuales o motoras eran bien conocidos por los legos, los periodistas deportivos y otros dentro de la comunidad del boxeo. Lo describió inicialmente como el «punch drunk syndrome» ya que es fácilmente concebible que, después de muchas lesiones craneales no asociadas con fractura de cráneo una lesión degenerativa progresiva pueda ser la manifestación tardía [1-7].

En 1934, Parker presentó varios casos más de la Clínica Mayo en un artículo titulado "Encefalopatía traumática ('punch-drunk') de pugilistas profesionales" [3] y en 1937, Millsbaugh introdujo el término "dementia pugilística" para describir las posibles secuelas a largo plazo de una lesión cerebral traumática repetida en el boxeo profesional y amateur, respaldadas por hallazgos neuropatológicos [1,5] y el deterioro psicopático de los pugilistas por Courville [2]. En la década de 1970, se había estudiado patológicamente una cantidad suficiente de boxeadores con demencia pugilística para apoyar la conclusión de que esta forma de neurodegeneración era similar, pero distinguible de otras causas de enfermedad neurodegenerativa [4]

Se expresó poco interés en comprender mejor esta enfermedad hasta que en 1949, el neurólogo, Macdonald Critchley, acuñó el término ETC, que se ha convertido en el término predominante, en lugar de "demencia pugilística, utilizado en la literatura moderna en reconocimiento de que esta posible consecuencia neurológica a largo plazo de la lesión cerebral traumática (LCT) repetitiva que también ocurre en otros deportes de contacto, como el fútbol americano, la lucha libre, el rugby, el hockey sobre hielo, las carreras de

caballos con obstáculos, el baloncesto y en informes históricos de traumatismo craneoencefálico repetitivo no relacionado con el deporte como en veteranos de guerra que han sufrido múltiples lesiones por explosión, pacientes con epilepsia o autismo (por golpearse la cabeza), víctimas de abuso doméstico o enanos de circo que eran disparados de manera recurrente por un cañón, puede provocar cambios neurodegenerativos [1,3,4,5,6].

La conmoción cerebral es una ocurrencia frecuente en los deportes de contacto: entre 1,6 y 3,8 millones de conmociones cerebrales relacionadas con el deporte ocurren anualmente en los Estados Unidos [2] este concepto de conmoción cerebral, 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 [7]. Mientras que la incidencia anual de TCE leve en los EE. UU. es de 1,2 millones, y el número anual estimado de visitas ambulatorias y a los servicios de urgencias por TCE leve en los EE. UU. supera los 2 millones [3]. Y la lesión cerebral traumática (LCT) representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel internacional. Solo en los Estados Unidos, hay más de 2,5 millones de LCT al año, de los cuales menos de 300 000 requieren hospitalización, y aproximadamente el 2 % de la población estadounidense (aproximadamente 5 millones de personas) vive con discapacidades a largo plazo como consecuencia siendo el costo anual estimado de la atención médica asociada a LCT en los Estados Unidos superior a los 60.000 millones de dólares [5,6].

La mayoría de las lesiones en la cabeza relacionadas con el deporte son menores y, aunque la mayoría de los atletas que sufren una conmoción cerebral se recuperan en unos pocos días o semanas, un pequeño número de personas desarrollan síntomas duraderos o progresivos. En los casos de conmoción cerebral repetitiva o lesión cerebral traumática leve al menos el 17% de las personas desarrollan encefalopatía traumática crónica. se desconoce la

incidencia precisa de la ETC después de una lesión cerebral repetitiva y es probable que sea mucho mayor[2]. Tampoco está claro qué gravedad o recurrencia de la lesión en la cabeza se requiere para iniciar la ETC, ya que hay datos epidemiológicos muy limitados sobre la ETC porque no ha habido estudios transversales o prospectivos bien diseñados ha abordado este tema y el reconocimiento de la neurodegeneración asociada a la lesión cerebral traumática en las clínicas y en las autopsias es bastante raro. Debido a que la ETC era históricamente una enfermedad de los boxeadores y ahora es considerada como uno de los trastornos neurológicos más comunes, constituyendo el 90% de todas las agresiones que se producen sobre el parénquima cerebral además del factor de riesgo ambiental más importante para la demencia [2,3,4,6,7].

En 1969, Roberts informó una prevalencia de ETC del 17% entre los boxeadores retirados en el Reino Unido [1] porcentaje que aun se mantiene a día de hoy pese a que el número de peleas de un boxeador profesional típico ha disminuido sustancialmente [3] siendo una enfermedad rara en el subgrupo de boxeadores amateurs [5,7]. Los factores de riesgo de ETC incluyen un alto número de combates (> 20 combates), retirarse del boxeo después de los 28 años, una mayor duración de la carrera de boxeo (> 10 años), el número de episodios de fuera de combate o knocks out, la categoría en la que compitan los púgiles, los de menor peso serían aquellos expuestos a una 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 y posiblemente un alelo positivo de la apolipoproteína e4 [1,2,4,7].

Actualmente existe un debate en curso sobre si la edad en el momento de la lesión en la cabeza afecta a la recuperación. Algunos investigadores han planteado la hipótesis de que los cerebros inmaduros son más plásticos y, por lo tanto, más capaces de recuperarse de una conmoción cerebral, mientras que otros han argumentado que un cerebro en desarrollo es más susceptible a las

lesiones ya que una LCT desencadenaría las cascadas enzimáticas neurodestructivas que se mantendrán a lo largo de toda su carrera profesional, siendo más probable que los atletas de secundaria que sufrieron una conmoción cerebral leve desarrollen un síndrome de conmoción cerebral persistente después de una lesión cerebral traumática leve. Sin embargo, en comparación con los atletas universitarios que sufrieron una conmoción cerebral, los atletas de secundaria que sufrieron una conmoción cerebral tuvieron una disfunción prolongada de la memoria [3,4,7]

El género también puede desempeñar un papel en la recuperación de una conmoción cerebral. Las atletas femeninas tienen mayores tasas de conmoción cerebral, informan mayores aumentos en los síntomas después de la conmoción cerebral y tienen un mayor deterioro en las pruebas neuropsicológicas después de la conmoción cerebral en comparación con los atletas masculinos. No está claro si estas diferencias son biomecánicas, hormonales y/o se deben a un sesgo de notificación. En la ETC, la gran mayoría de los pacientes estudiados han sido hombres porque la donación de cerebro se ha producido en gran medida entre atletas profesionales en deportes de contacto [3].

El boxeo es el deporte más frecuentemente asociado con la encefalopatía traumática crónica. Los boxeadores con encefalopatía traumática crónica de larga duración con frecuencia padecen demencia (46%) y pueden ser diagnosticados clínicamente de forma errónea como enfermedad de Alzheimer [2]. En el estudio previamente mencionado de Roberts en 1969, evaluó a 224 boxeadores profesionales seleccionados al azar y demostró que el 17 % presentaba un cuadro clínico "relativamente estereotipado", que incluía labilidad emocional, dificultad con la concentración, el juicio y la resolución de problemas, déficits lingüísticos y visoespaciales, que tienden a aparecer más tarde en el curso de la enfermedad, explosividad y agresión, control deficiente de los impulsos, ideas paranoides, falta de introspección, desinhibición, comportamiento de riesgo, comportamiento sexual inapropiado, deterioro de las

relaciones interpersonales e intrafamiliares, abuso verbal y físico y abuso de sustancias, soliendo terminar en bancarrota, los déficits anímicos tempranos más destacados tienden a ser la depresión y la desesperanza. Otros déficits anímicos pueden incluir tendencias suicidas, ansiedad, agitación, apatía y, raramente, manía, Parkinson, deterioro de la memoria con dificultad para recordar recuerdos formados recientemente, pero han conservado recuerdos distantes, déficit de la función ejecutiva, así como disfunción piramidal y extrapiramidal y deterioro cerebeloso [3,4,5,6].

Los casos graves se acompañan de una lentitud progresiva de los movimientos musculares, una marcha tambaleante y propulsiva, cara enmascarada, dificultad para hablar, temblores, vértigo, anomalías oculares y sordera [2,4].

La incidencia de síntomas como la tendencia suicida, la labilidad emocional, la agresión y la desinhibición puede estar sesgada. Además, en muchos casos, los detalles de las características clínicas se determinaron retrospectivamente, a través de entrevistas con familiares y contactos, lo que puede confundir aún más los resultados [5], aunque también es cierto que la relativa poca frecuencia de demencia en individuos con ETC puede deberse en parte al hecho de que muchos individuos con ETC se han suicidado o han muerto por accidentes o sobredosis de drogas a una edad temprana [4].

Como hallazgos neuropatológicos de la encefalopatía traumática crónica se han identificado características macroscópicas como cavum septum, atrofia cerebral y agrandamiento ventricular, como patología microscópica tenemos la pérdida neuronal, deposición de tau en forma de ovillos neurofibrilares, depósito de  $\beta$ -amiloide, y palidez de la sustancia negra, cambios en la sustancia blanca, degeneración axonal continua, TDP-43 (proteínopatía) y neuroinflamación [1,2,4,5,6,7]

Hasta hace poco tiempo no existían criterios de diagnóstico clínicos o patológicos formales para la ETC, pero gracias a los últimos estudios

publicados recientemente sabemos que gracias a pruebas neuropsicológicas y neurofisiológicas, estudios de imagen, resonancia magnética, tomografía computarizada, tomografía computarizada por emisión de fotón único, tomografía por emisión de positrones y biomarcadores presentes en la sangre y el LCR ya es posible diagnosticar esta enfermedad antes de que el paciente muera [3,7].

La aparición de la encefalopatía traumática crónica suele producirse en la mediana edad, normalmente después de que el deportista se haya retirado de su deporte, aunque se han encontrado evidencias patológicas a los 14 años[3,4].

## **Metodos**

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica a partir de documentos científicos obtenidos en la base de datos Medline, a través del buscador PubMed.

La ecuación de búsqueda que se utilizó fue la siguiente ((Boxing) AND (dementia pugilistica)) AND (chronic traumatic encephalopathy). Se utilizaron estas palabras claves en la ecuación para identificar los estudios relacionados con la encefalopatía crónica postraumática en la población objetivo de boxeadores.

Criterios de inclusion:

- Población de estudio en boxeadores.
- Idioma en inglés o español.
- Texto completo y gratuito.
- Intervención en encefalopatía crónica postraumática.

Criterios de exclusion:

- Fuentes no revisadas por pares.
- Revisiones sistemáticas.
- No referencia a boxeadores.
- No directamente relacionada con la encefalopatía crónica postraumática.
- Publicado hace más de 15 años.

## **Objetivos**

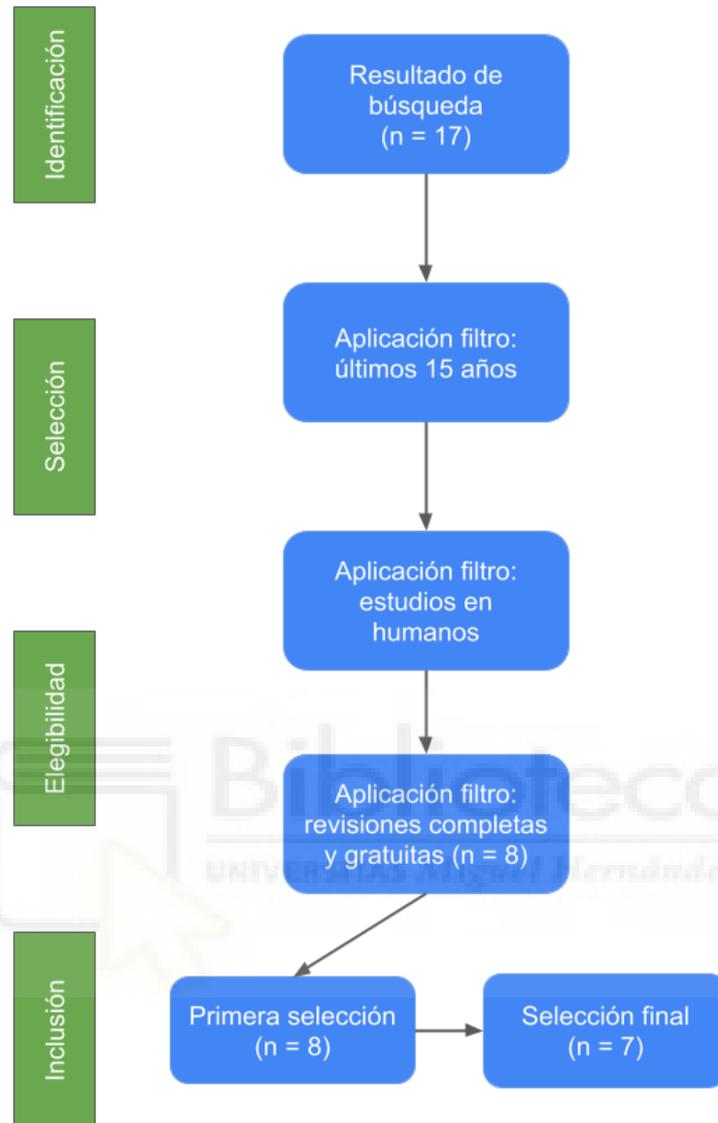
Esta revisión sistemática tiene como objetivo resumir la literatura actual sobre la relación del boxeo con la enfermedad neurodegenerativa de la encefalopatía traumática crónica, los síntomas y signos que produce, como puede ser diagnosticada y si puede ser tratada o evitarse. Con el fin de identificar oportunidades para futuros estudios sobre este tema.

## **Resultados**

Lo que dio como resultado 8 registros disponibles en inglés o español, cuya población de estudio fuera en humanos y que el texto se encontrara completo y de manera gratuita. Que fueron examinados para comprobar que todos se centraban en la encefalopatía traumática crónica y la relacionaban con el boxeo, aunque hicieran mención a otros deportes se decidió incluirlos en esta revisión ya que los estudios recientes de esta enfermedad ya no se centran únicamente en el boxeo como factor de riesgo.

De esta revisión se tuvo que excluir las fuentes no revisadas por pares y las revisiones sistemáticas, por lo que uno de los registros fue eliminado y los registros que fueran muy antiguos, como el mas reciente es del 2017 y el más antiguo de 2009 se decidió no excluir ninguno de los registros por estar publicado hace muchos años. Lo que dio como resultado 7 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión y no tuvieron ninguno de exclusión

Figura 1. Diagrama de flujo representativo del proceso de búsqueda y



selección de artículos para la revisión.

## Discusión

### Mecanismos biofísicos en el boxeo

En cuatro de los estudios de nuestra selección final se hizo referencia a como se produce una conmoción cerebral y pérdida del conocimiento en el boxeo,

estas se producen cuando sometemos al cerebro a fuerzas de aceleración y desaceleración rápidas sobre todo rotacionales y de cizallamiento [1,7], que son a las que los boxeadores se encuentran más expuestos [4], ya que las producen los golpes a la cabeza con ganchos y las lesiones laterales (de lado a lado), y tienen peor pronóstico [2].

Esto provoca que todos los componentes del cerebro se estiren, incluyendo las neuronas, las células gliales y los vasos sanguíneos, alterando sus funciones normales. Los axones que se extienden a grandes distancias desde los cuerpos celulares son particularmente susceptibles a este estiramiento, lo que puede provocar una lesión axonal difusa, que es la base de los síntomas experimentados en la conmoción cerebral [1]. Cuando se produce un impacto en la cabeza se imparte una onda de fluido en los ventrículos laterales que produce una fuerza de corte en el septum pellucidum, esto puede explicar el desarrollo de un cavum septum pellucidum agrandado y, si se produce de forma grave o repetida puede llegar a causar fenestraciones septales. La ubicación irregular y desigual de la deposición de tau en forma de ovillos neurofibrilares sugiere que esta relacionado con una lesión mecánica directa producida por golpes en el costado y parte superior de la cabeza [2].

Se introdujo el concepto de reserva cognitiva que hace referencia a la capacidad del sistema nervioso para desarrollar sistemas o vías alternativos que le permitan compensar los déficits iniciales. Cuando ciertos mecanismos asociados a la degeneración producida por traumatismos se encuentran presentes, cuando la capacidad cognitiva queda sobrepasada y los mecanismos de compensación se hacen insuficientes, facilitan la disminución del rendimiento de los parámetros neurocognitivos [7]. Lo que explicaría porque los síntomas se pueden experimentar más tarde.

### **Características macroscópicas de la ECP**

En seis de los siete estudios se hace referencia a los efectos a nivel macroscópico de la encefalopatía crónica postraumática. siendo los más

comunes la atrofia cerebral difusa, cavum septum pellucidum con o sin fenestraciones, reducción del peso del cerebro entre 950 y 1833 gramos, esclerosis hipocampal, agrandamiento de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo, adelgazamiento del cuerpo calloso, cicatrización de las amígdalas cerebelosas [1,2,3,4].

La atrofia cerebral es una característica común en la ECP, en los boxeadores se describe una atrofia cerebral marcada en particular en las regiones frontal y temporal, incluyendo una atrofia en el cerebelo, tanto generalizada como focal. Debido a la falta de informes formales de atrofia cerebral a partir de exámenes de autopsia posteriores a la supervivencia después de traumatismos craneoencefálicos esta característica recientemente está siendo analizada mediante estudios de imagen y los resultados que se están obteniendo sugieren que a los seis meses de sufrir un traumatismo se puede observar una atrofia marcada y que puede seguir evolucionando durante muchos años, de manera que esta atrofia continua más allá de la fase aguda y se encuentra presente a largo plazo [5,6]

Una de las observaciones macroscópicas más frecuentes en los estudios de autopsia en la ECP en los boxeadores, es el cavum septum pellucidum (CSP). A menudo se acompaña de un tabique fenestrado, hidrocefalia comunicante y, en algunos casos, ausencia completa del tabique o su desprendimiento del fórnix o del cuerpo calloso. Además de estos estudios de autopsia, varias investigaciones radiológicas han confirmado la presencia de CSP in vivo en boxeadores con neuropsiquiatría [5,6].

Sin embargo, como el Cavum septum pellucidum puede ser considerada como una observación "normal" en hasta un tercio de la población general, se ha cuestionado la utilidad diagnóstica de estos hallazgos. Pero en el estudio basado en autopsias de Corsellis en boxeadores, se informó que la CSP era cualitativamente distinta y sustancialmente más amplia que en los controles de no boxeadores [5,6].

El mecanismo por el cual surge el Cavum septum pellucidum a día de hoy sigue sin estar claro y hay varias hipótesis sobre este:

- Se desarrolla como consecuencia de la atrofia cerebral y la dilatación ventricular.
- Debido a aumentos transitorios repetidos en la presión intracraneal.
- Como resultado de una lesión mecánica inmediata.
- Producido por una degeneración persistente [6].

### **Características microscópicas**

En todos los estudios identificados en esta revisión sistemática examinaron los efectos a nivel microscópico de la encefalopatía crónica postraumática. siendo los más comunes la hiperfosforilación de Tau, los depósitos de beta-amiloide, la pérdida neuronal, depósitos de proteínas anormales (APP), degeneración de la sustancia blanca y negra, lesión axonal, proteinopatía de TDP-43, neuroinflamación, patología cerebelosa y una acumulación extensa de  $\alpha$ -sinucleína en los axones después de una lesión cerebral traumática aguda.

Microscópicamente la ECP se caracteriza por una abundancia de inclusiones neurofibrilares, en forma de ovillos neurofibrilares (NFT), hilos de neuropilo (NT) y ovillos gliales (GT). La principal proteína que compone estos NFT es la proteína tau asociada a los microtúbulos, por lo que los NFT son agregados de polímeros tau filamentosos [4]. Y su aparición podría considerarse como definitoria de la ETC, cuando se observa en el contexto clínico correcto [6].

En la ECP los NFT presentan una ubicación irregular y desigual, lo que sugiere que su distribución está relacionada con una lesión mecánica directa por golpes en el costado o la parte superior de la cabeza. Esto se debe a su distribución multifocal en las capas superficiales de la corteza cerebral dorsolateral frontal y parietal, frontal inferior y occipital, y temporal lateral, además presentan preferencia por la capa II y el tercio superior de la capa III

en áreas neocorticales, así como una localización alrededor de pequeños vasos sanguíneos o en las profundidades de los surcos corticales [2].

Pese a que todos los artículos hacían referencia a que los ovillos neurofibrilares son a nivel microscópico el sello distintivo de la ECP, ninguno hizo referencia a cual es el mecanismo exacto por el cual estar expuesto a varios traumatismos craneoencefálicos agudos conduce a la hiperfosforilación de tau y al desarrollo de ovillos neurofibrilares, por lo que este hasta la fecha sigue siendo especulativo, las hipótesis que se están trabajando actualmente son:

- La contribución de la isquemia.
- El daño a la barrera hematoencefálica.
- La formación de obstrucciones vasculares debido a las fuerzas de cizallamiento [2].
- El daño celular inducido por los traumatismos [4].

En cuanto a las características histológicas de los ovillos neurofibrilares presentes en la ECP, estos se encuentran compuestos por las seis isoformas de la proteína tau y pueden presentar tanto tres como cuatro repeticiones en sus dominios de unión a microtubulos, siendo la más predominante la de cuatro repeticiones [1].

Los ovillos neurofibrilares también se encuentran presentes en la enfermedad de Alzheimer y se encuentran compuestos por las seis isoformas de la proteína tau. Sin embargo, los podemos diferenciar ya que en la ECP los ovillos neurofibrilares se distribuyen de una manera más desigual [3] mientras que en la enfermedad de Alzheimer se distribuyen preferentemente en neuronas de proyección grandes en las capas III y V [4]. Y gracias a un análisis de masas con una microsonda láser de los NFT en la ECP, se observó que estos contenían cantidades sustancialmente mayores de hierro y aluminio que los NFT en la enfermedad de Alzheimer [2].

El depósito de  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) es una característica inconstante en la encefalopatía crónica postraumática [2], se suelen encontrar estos depósitos entre un 40 y 45% de los individuos con ECP, cuando aparecen suelen tener una densidad baja y son predominantemente difusas, su papel en la patógenésis de la ECP aun esta por dilucidar [4] y cuanto menor es la carrera profesional del boxeador y menor cantidad de combates a nivel profesional a disputado no suele estar presente, por tanto podría considerarse la edad como un factor de confusión a tener en cuenta [6].

Mientras que en la enfermedad de Alzheimer los depósitos de  $\beta$ -amiloide se trata de una patología característica de la enfermedad, además en la enfermedad de Alzheimer se desarrollan lentamente y en una densidad mayor y se producen predominantemente en los ancianos, mientras que después de un combate de boxeo estos ya son detestables a las pocas horas en los jóvenes resolviéndose a las semanas o meses para volver a reaparecer en un 30% de los casos [6], por lo que actualmente esta observación se está utilizando como un criterio diferencial para distinguir la ECP de la enfermedad de Alzheimer [5].

Las lesiones cerebrales agudas causan una regulación positiva de la producción de la proteína precursora amiloide [4] que se acumula en los puntos de interrupción del transporte axonal en cuestión de horas [6] y se trata de un marcador de transporte axonal rápido [1]. La inmunotinción de la proteína precursora amiloide se utiliza para la evaluación patológica de daño axonal difuso en humanos. En consecuencia, este gran reservorio de la proteína precursora amiloide en los axones lesionados podría escindirarse de manera aberrante para formar rápidamente  $A\beta$  después de un traumatismo craneoencefálico [4] y proporciona evidencia de una degeneración axonal en curso que ocurre con la supervivencia a largo plazo [6].

Las enzimas necesarias para la escisión de la proteína precursora amiloide en  $\beta$ -amiloide, incluida la presenilina-1 y la enzima de escisión de la proteína

precursora amiloide del sitio  $\beta$ , también se observaron acumulándose en los axones dañados [6].

En cinco casos post mortem de boxeadores con ECP se realizó inmunohistoquímica con anticuerpo contra la proteína precursora amiloide y se demostró una lesión axonal multifocal inmunorreactiva a la proteína precursora amiloide en el fórnix, una región que forma las principales vías de proyección hipocampal involucradas en la función de la memoria en los cinco casos [1].

La lesión axonal se encuentra presente en todos los casos de encefalopatía crónica postraumática. En la enfermedad leve, la patología axonal se limita a varicosidades axónicas multifocales en la corteza frontal y temporal, la sustancia blanca subcortical y los tractos de sustancia blanca profunda. En la enfermedad más avanzada, la pérdida axonal es difusa y afecta la sustancia blanca subcortical y a los tractos de sustancia blanca [3].

En un principio se creía que los traumatismos craneales producían una lesión axonal difusa debido al cizallamiento o desgarramiento mecánico de los axones en el momento de la lesión. Sin embargo, en la actualidad se reconoce que los axones no se rompen en el momento de la lesión, excepto en los casos más graves de lesión axonal difusa. En su lugar experimentan una serie de cambios que pueden resultar en una axotomía secundaria dentro de las 24 horas posteriores al traumatismo siendo el axolema uno de los sitios iniciales de la lesión. El aumento de la permeabilidad, el influjo incontrolado de  $Ca^{++}$ , la hinchazón de las mitocondrias, la interrupción de los microtúbulos y las alteraciones en el transporte axonal producen la hinchazón axonal, la axotomía secundaria y la degeneración walleriana [2].

Esta patología axonal se ha considerado tradicionalmente como un evento limitado a la fase temprana después de la lesión, que se resuelve en cuestión de semanas después de esta, pero los artículos más recientes identificaron que esta degeneración axonal persiste años o incluso décadas después de una lesión craneoencefálica en algunos individuos [5].

En 1956, Sabina Strich notó por primera vez que la degeneración de la sustancia blanca no solo se limitaba a la fase aguda posterior al traumatismo sino que, más bien, puede persistir crónicamente produciendo un adelgazamiento notable de la materia blanca y una tinción de mielina disminuida o anormal [6].

Además en la sustancia blanca de una persona con ECP podemos encontrar ovillos astrocíticos fibrilares tau-positivos, pero la anomalía principal es la de las neuritas tau-positivas en forma de puntos o de huso, La forma de estas neuritas inmunorreactivas a tau es distinta de las formas predominantemente filiformes que se encuentran en la enfermedad de Alzheimer y sugiere que presentan un origen axonal, además son más cortas y menos prominentes que los hilos del neuropilo que se encuentran en la enfermedad de Alzheimer y no se encuentran relacionadas espacialmente con las placas seniles, por lo que constituye otra marca diferencial entre ambas enfermedades neurodegenerativas [2].

Se ha descrito una pérdida neuronal en la mayoría de los cerebros de boxeadores y no boxeadores con encefalopatía crónica postraumática, sobre los que se han redactado varios informes que describen regiones o estructuras específicas con pérdida celular notable, incluido el hipocampo, en particular en el CA1, los núcleos talámicos, la sustancia negra, el locus coeruleus y el cerebelo [5] y cuando la enfermedad se encuentra en un estado más avanzado esta pérdida neuronal se acentúa en la corteza entorinal y la amígdala [1].

cada vez hay más evidencia que sugiere que la pérdida neuronal continúa más allá de la fase aguda inmediata, sobre todo cuanto más graves son las lesiones en los pacientes, demostrándose una disminución continua de las densidades neuronales en el hipocampo y los núcleos talámicos y una degeneración activa de las neuronas a través de la muerte celular programada, incluso 1 año después de una lesión grave [5,6].

Una estructura de particular interés es la sustancia negra, que, en pacientes con encefalopatía crónica postraumática, se ha descrito con frecuencia como "pálida" en el examen patológico y que muestra despigmentación, ovillos neurofibrilares y pérdida neuronal en la histología, aunque rara vez se han informado cuerpos de Lewy clásicos. Estas observaciones son dignas de mención dada la incidencia de síntomas parkinsonianos en la población con encefalopatía crónica postraumática, y pueden evocar comparaciones con tauopatías que pueden presentarse con parkinsonismo, como la parálisis supranuclear progresiva (PSP) [5].

La proteína de unión al ADN de respuesta transactiva (TAR) de 43 kDa (TDP-43) es una proteína nuclear ampliamente expresada en todo el cuerpo. Sin embargo, en determinadas condiciones como una axotomía, la proteína de unión al ADN de respuesta transactiva puede translocarse del núcleo neuronal al citoplasma, esto se encuentra asociado con la neurodegeneración y la muerte celular, jugando un papel crítico en la mediación de la respuesta del citoesqueleto neuronal a la lesión axonal, formando cuerpos de inclusión patológicos poliubiquitinados e hiperfosforilados [6].

Esta TDP-43 anormal se reconoce como una proteína importante asociada a enfermedades en una serie de afecciones neurodegenerativas, incluidas la demencia lobar frontotemporal y la esclerosis lateral amiotrófica y como una característica secundaria en la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Parkinson [6].

Esta proteínopatía es un hallazgo casi constante en la encefalopatía crónica postraumática en más del 85% de los casos y documentada tanto en boxeadores como en no boxeadores, que consiste en el acúmulo anormal de proteína de unión al ADN de respuesta transactiva, la cual se encuentra asociada a la proteína tau fosforilada, encontrándose inclusiones en toda la corteza y la materia blanca subcortical ganglios basales, hipotálamo y el tronco

encefálico incluyendo la pars compacta de la sustancia negra, lo que sugieren que una proteinopatía TDP-43 distintiva y generalizada también está asociada con la encefalopatía crónica postraumática, lo que la convierte en una marca diferencial con otras enfermedades neurodegenerativas como lo es la enfermedad de Alzheimer [7].

Inmediatamente después de un traumatismo craneoencefálico, se inducen una serie de respuestas inflamatorias como consecuencia del compromiso de la barrera hematoencefálica y una respuesta celular inflamatoria compleja de fase aguda incluyendo leucocitos polimorfonucleares, linfocitos T, macrófagos y células asesinas naturales y la activación de la microglía residente. Si bien se puede anticipar esta respuesta inflamatoria aguda, también se podría esperar que esta inflamación se resuelva después de que termine la fase aguda, y que el cerebro regrese al estado inactivo a la espera de un mayor desafío. Sin embargo, se está acumulando evidencia de que la neuroinflamación persiste en la encefalopatía crónica postraumática y en los casos más graves continúa durante muchos años o incluso décadas, persistiendo una marcada respuesta neuroinflamatoria en regiones de la sustancia blanca como el cuerpo calloso, que se manifiesta como microglia ameboides activada en una densidad marcadamente mayor que en los tejidos de control comparables [5].

Actualmente se desconoce si la inflamación observada después de un traumatismo craneoencefálico ocurre como respuesta a patologías coincidentes de la encefalopatía crónica postraumática, como la degradación axonal en curso, la patología amiloide o los ovillos neurofibrilares, o si, alternativamente, se trata de esta neuroinflamación la que se encuentra impulsando estas patologías [5].

En la encefalopatía crónica postraumática, los estudios que exploran el suero o el líquido cefalorraquídeo de los pacientes en busca de biomarcadores, han informado de niveles elevados de citocinas proinflamatorias que se correlacionaban con un mal resultado neuropsiquiátrico, incluyendo la ideación

suicida y correlacionando la neuroinflamación persistente con la evidencia clínica de deterioro cognitivo [6].

Los cambios en el cerebelo son dignos de mención, dada la prevalencia de síntomas cerebelosos en pacientes con encefalopatía crónica postraumática. Se ha descrito la pérdida de neuronas cerebelosas, incluidas las células granulares y las células de Purkinje. Además, se ha observado cicatrización y gliosis del cerebelo, que afecta particularmente a la región amigdalina. Se sugiere que estas características se originan por el impacto contra el foramen magnum, como ocurre en la hernia cerebral [5].

### **Enfermedades neurodegenerativas comórbidas**

Uno de los artículos encontrados en esta revisión sistemática hizo referencia a la posibilidad de que los pacientes con encefalopatía crónica postraumática presentasen enfermedades neurodegenerativas comórbidas, en los pacientes con ECP analizados en un estudio se encontraron enfermedades coexistentes de cuerpos de Lewy en un 12%, enfermedad de la neurona motora en un 13%, enfermedad de Alzheimer en un 15% y degeneración lobar frontotemporal en un 6%. Dando como resultado que en más de un tercio de los pacientes con encefalopatía crónica postraumática presentaban una enfermedad neurodegenerativa asociada [1].

### **Genética**

En seis de los artículos seleccionados en esta revisión sistemática trataron de la relación entre los factores genéticos y la probabilidad de desarrollar una encefalopatía crónica postraumática. Ya que no todos los boxeadores terminan desarrollando una ECP a pesar de la exposición a traumatismos craneoencefálicos repetidos lo que sugiere que esta exposición a traumatismos craneoencefálicos repetidos es necesario pero no suficiente para el desarrollo de una ECP, en 2008 Zhou planteo la primera hipótesis sobre este tema y pensó que era posible que algunas personas sean resistentes a desarrollar una ECP gracias a factores de protección especiales como la genética [1]. Sin

embargo, tras la realización de varios estudios se descubrió que uno de los genes influye aumentando el riesgo de desarrollar una ECP y se trata gen de la apolipoproteína E (APOE) siendo el alelo  $\epsilon 4$  el determinante [4] y el polimorfismo de la enzima de la neprilisina [5].

La apolipoproteína E se trata de una proteína de 299 aminoácidos que se encuentra codificada en un gen (ApoE) para el cual existen 3 variables alélicas ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  y  $\epsilon 4$ ) que se presentan con una frecuencia de 7, 78 y 15%, respectivamente, en sujetos de raza blanca. 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 neuronal [7]. La APOE también se expresa en neuronas en respuesta al daño neuronal. En las neuronas, la conformación de la proteína apoE la hace susceptible a la escisión proteolítica y se ha demostrado que el fragmento de escisión resultante es neurotóxico [3].

En un estudio se realizó la genotipificación de la apolipoproteína E en 10 casos de encefalopatía crónica postraumática. En cinco de los 10 casos de ECP portaban al menos un alelo de ApoE  $\epsilon 4$  (50 %), y 1 era homocigoto para ApoE  $\epsilon 4$ . El porcentaje de portadores de ApoE  $\epsilon 4$  en la población general es del 15 %; esto sugiere que la herencia de un alelo de ApoE  $\epsilon 4$  podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de ECP. En un traumatismo craneoencefálico agudo, hay evidencia acumulada de que los efectos nocivos del traumatismo craneal son más graves en los individuos positivos para la apolipoproteína E  $\epsilon 4$ . Un traumatismo craneal agudo induce la deposición de A $\beta$  en el 30 % de las personas y una proporción significativa de estos individuos son heterocigotos para ApoE  $\epsilon 4$  [2].

Se realizó un estudio con ratones transgénicos ApoE  $\epsilon 4$  y se determinó que sufren una mayor mortalidad por un traumatismo craneoencefálico que los ratones ApoE  $\epsilon 3$ . Además, los ratones transgénicos que expresan ApoE  $\epsilon 4$  y

sobreexpresan APP muestran una mayor deposición de A $\beta$  después de un traumatismo craneal experimental [2].

Se realizaron estudios de resultados a más largo plazo después de un traumatismo craneoencefálico leve y estos han informado que la posesión del alelo  $\epsilon 4$  se asocia con un mayor deterioro neurológico en boxeadores de alta exposición (es decir, aquellos con más de 12 combates profesionales) y un peor rendimiento cognitivo, además han demostrado una lesión contusional más grave y muestran una tendencia hacia una lesión cerebral hipóxica difusa más marcada [6].

Aparte de favorecer el desarrollo de la ECP el alelo apoE4 está implicado en el pronóstico y la presentación de ciertos trastornos neurológicos, como son la enfermedad de Alzheimer específicamente, la posesión del alelo  $\epsilon 4$  está asociada con la incidencia de patologías de  $\beta$ -amiloide en la enfermedad de Alzheimer y también con el depósito de  $\beta$ -amiloide relacionado con la edad en individuos cognitivamente intactos, la hemorragia subaracnoidea, el trauma craneal, así como la isquemia que se produce después de un traumatismo craneal. También la presencia del alelo  $\epsilon 4$  se asocia con hematomas intracerebrales de mayor tamaño [7].

La neprilisina es reconocida como la principal enzima degradadora de  $\beta$ -amiloide, con un polimorfismo de microsatélites en la región promotora del gen de la neprilisina (NEP) vinculado a patologías amiloides, incluidas la enfermedad de Alzheimer y la angiopatía amiloide cerebral. En la encefalopatía crónica postraumática, se ha demostrado una relación entre este polimorfismo de repetición de GT y la patología de la placa  $\beta$ -amiloide hasta 1 mes después de un traumatismo craneoencefálico leve. Específicamente, los individuos que tenían una repetición más larga (más de 41 repeticiones de GT en total) tenían un riesgo considerablemente mayor de patología de la deposición  $\beta$ -amiloide después del traumatismo craneoencefálico que aquellos con secuencias de repetición más cortas. Estos hallazgos implican que la neprilisina tiene un papel

importante en el metabolismo del  $\beta$ -amiloide postraumático y la formación sus de depositos, observadose un aumento en la inmunorreactividad intraaxonal de la neprilisina en asociación con la acumulación de  $\beta$ -amiloide hasta 3 años después de un traumatismo craneoencefálico leve [6].

### **Biomarcadores**

En dos de los artículos seleccionados en para esta revisión sistemática mencionaron que en el momento en el que fueron redactados aun no habían marcadores disponibles para el diagnostico de la encefalopatía crónica postraumática y especulaban que las disminuciones significativas de la ApoE en el LCR [2] y la medición de tau y fosfo-tau en el líquido cefalorraquídeo podrían ser futuros biomarcadores útiles para el diagnostico de la ECP [4]. Mientras que dos artículos más recientes ya tratan de biomarcadores en el LCR y en la sangre.

El líquido cefalorraquídeo es una fuente sensata de biomarcadores en enfermedades neurodegenerativas porque baña directamente el cerebro y, por lo tanto, su composición bioquímica puede reflejar la patología cerebral subyacente [3].

Se han establecido varios biomarcadores de la encefalopatía crónica postraumática en el líquido cefalorraquídeo. El aumento de la proteína tau total en el líquido cefalorraquídeo representa un daño axonal en las neuronas de la materia gris y el aumento de ovillos neurofibrilares en el líquido cefalorraquídeo significa un daño axonal largo y mielinizado en la materia blanca [1].

Los niveles totales de proteína tau en el líquido cefalorraquídeo ventricular se correlacionan con el tamaño de la lesión y el resultado clínico en pacientes con un traumatismo craneoencefálico. Los niveles totales de proteína tau están elevados en el líquido cefalorraquídeo lumbar de los boxeadores profesionales entre 4 y 10 días después de una pelea y en boxeadores profesionales que no

han sido noqueados el nivel de proteína tau total se normaliza dentro de las 8-12 semanas siguientes, siempre que los boxeadores no hayan sido sometidos a más peleas.

Los niveles de ovillos neurofibrilares en el líquido cefalorraquídeo lumbar de boxeadores amateurs con un traumatismo craneoencefálico leve después de una pelea también se encuentran elevados. Si el nivel de ovillos neurofibrilares es de una magnitud mayor que el nivel de la proteína tau total, sugiere que la presencia de ovillos neurofibrilares en el líquido cefalorraquídeo lumbar es probablemente el biomarcador más sensible de la lesión axonal, lo que representa la susceptibilidad de los axones mielinizados largos a un traumatismo craneoencefálico leve. Los niveles de ovillos neurofibrilares en el líquido cefalorraquídeo lumbar se correlacionan con la exposición de los boxeadores amateurs a traumatismos craneales, incluyendo el número de golpes en la cabeza.

Y las proteínas ácidas fibrilares gliales y S100-B representan la lesión astrogial y se ha demostrado que aumentan después de un traumatismo craneoencefálico leve, pero en menor grado que los ovillos neurofibrilares y la proteína tau total [1].

Si bien los biomarcadores séricos son más deseables que los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo porque su obtención es menos invasiva, es más difícil desarrollar ensayos efectivos porque la barrera hematoencefálica impide la difusión de proteínas del sistema nervioso central al plasma y las proteínas que consiguen llegar al plasma se diluyen aún más por el gran volumen de este, lo que las hace aún más difíciles de detectar [3], además se produce la degradación proteolítica de los marcadores potenciales, su eliminación de la sangre a través del hígado o el riñón, la unión a proteínas transportadoras y la interferencia debida a la lisis de los glóbulos rojos [1].

Se encontró que la proteína ácida fibrilar glial, una proteína de filamento intermedio específica del sistema nervioso central, que se trata de un objetivo bien conocido para la tinción patológica, estaba elevada de forma aguda en el plasma en pacientes con un traumatismo craneoencefálico leve. Al igual que en el líquido cefalorraquídeo, se han detectado niveles elevados de tau plasmática en boxeadores de forma aguda después de una pelea, pero los niveles disminuyeron significativamente después de un descanso de 2 semanas sin volver a pelear [3] y S100-B en la sangre también aumenta después de un combate y vuelve a los niveles basales previos a este durante la rehabilitación, lo que sugiere una lesión axonal y astrogial aguda asociada con los combates de boxeo [1].

### **Diagnostico de la ECP**

En tres de los artículos seleccionados en nuestra revisión sistemática trataron sobre que en el momento en que fueron redactados aun no se disponían de unos criterios de diagnostico lo suficientemente establecidos para el diagnostico de la encefalopatía crónica postraumática, uno de ellos aun tenia como referencia los criterios diagnostico de Corsellis de 1973: anormalidades del septum pellucidum, cicatrización cerebelosa en la superficie inferior de los lóbulos laterales, degeneración de la sustancia negra y ovillos neurofibrilares generalizados que contienen tau hiperfosforilada en la corteza cerebral y el tronco encefálico [1], el segundo articulo proponía la relación entre los depósitos de  $\beta$ -amiloide con la gravedad de la lesión provocada por un traumatismo craneoencefálico, utilizar los avances en neuroimagen para detectar cambios sutiles en la integridad axonal y el uso de la resonancia magnética con tensor de difusión para evaluar la integridad axonal in vivo [2] y el ultimo de los artículos se basaba en hacer un diagnostico diferencial de la encefalopatía crónica postraumática incluyendo la enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal dependiendo de la edad de aparición y del problema que se presente [4].

Mientras que en otros dos artículos seleccionados en nuestra revisión sistemática que fueron redactados más recientemente hicieron referencia a que la encefalopatía crónica postraumática se podía diagnosticar mediante: Test neuropsicológicos y neurofisiológicos, estudios de imagen, tomografía computarizada, resonancia magnética, tomografía computarizada por emisión de fotón único y tomografía por emisión de positrones [3,7].

Si bien los cambios que se producen en las funciones cognitiva y motora son en la mayoría de los casos inicialmente asintomáticos, tras superar un breve período posconmocional, conforme aumenta la edad del boxeador, este es más susceptible de presentar puntuaciones más bajas en los test neuropsicológicos y pruebas básicas motoras.

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 boxeadores más jóvenes. Los cambios electrofisiológicos que se producen varían en función del número de conmociones cerebrales que presentan los boxeadores. Los boxeadores 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 convencionales.

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. Por otro lado, las técnicas de estimulación magnética transcraneal 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 enfermedad.

Actualmente, no es posible determinar si estas alteraciones subclínicas que se producen tempranamente en los boxeadores son consecuencia de los sucesivos traumas craneales o, por el contrario, representan una característica premórbida de aquellos boxeadores que son más susceptibles de sufrir una conmoción cerebral [7].

Hay muchos más estudios de imagen de traumatismos craneoencefálicos leves que de encefalopatía crónica postraumática. Si bien no sustituyen a los estudios de encefalopatía crónica postraumática, los estudios de imagen de traumatismos craneoencefálicos leves ofrecen cierta orientación para evaluar a los pacientes con sospecha de encefalopatía crónica postraumática. analizando los hallazgos crónicos asociados con traumatismos craneoencefálicos leves para una variedad de modalidades de imagen, y comprobar si estas modalidades podrían aplicarse a la encefalopatía crónica postraumática [3].

La tomografía computarizada (TC) es una técnica ampliamente disponible y de uso frecuente para evaluar las patologías estructurales que puedan presentar el cerebro. Debido a que muestra la anatomía con menos detalle que la resonancia magnética estructural, se utiliza con menos frecuencia en la investigación sobre la encefalopatía crónica postraumática. No obstante, un estudio mostró que en los ex boxeadores, la cantidad de combates se asociaba con la cantidad de atrofia global en la tomografía computarizada. En la evaluación clínica de la encefalopatía crónica postraumática, se utilizará la tomografía computarizada cuando los pacientes tengan una contraindicación para la resonancia magnética [3].

En los pacientes con TCE leve, los estudios longitudinales que utilizaron resonancia magnética (RM) volumétrica demostraron una mayor disminución de la atrofia global con el tiempo. Los análisis regionales mostraron diferencias en la sustancia blanca y gris del cíngulo y el precúneo. Estos estudios y la atrofia focal y global presente en la evaluación neuropatológica de los cerebros con encefalopatía traumática crónica sugieren que la RM estructural puede ser

una técnica de diagnóstico valiosa para la encefalopatía crónica postraumática, como lo es para otras formas de demencia [3].

La imagen ponderada por susceptibilidad (SWI) es una secuencia de resonancia magnética que acentúa las propiedades paramagnéticas de los productos sanguíneos, lo que la vuelve muy sensible para detectar microhemorragias en traumatismos craneales por lesión axonal difusa. Si bien las microhemorragias en SWI se encuentran comúnmente en traumatismos craneoencefálicos moderados y graves, se encuentran con menos frecuencia en traumatismos craneoencefálicos leves. Además, no se ha encontrado que los boxeadores tengan significativamente más microhemorragias que la población general. Sin embargo, un estudio encontró que, en comparación con los controles, las microhemorragias se encontraron con mayor frecuencia en aquellos con traumatismos craneoencefálicos leves, estaban en una distribución anatómica diferente (materia blanca en lugar de núcleos profundos) y presagiaban un peor pronóstico 1 año después del evento [3].

La imagen por tensor de difusión (ITD) mediante resonancia magnética puede producir imágenes detalladas del tracto de la sustancia blanca mediante la medición de la difusión de las moléculas de agua dentro de la sustancia blanca. Varias medidas de esta difusión, incluida la anisotropía fraccional (AF) y la difusividad media (MD), son marcadores de la integridad de la sustancia blanca. En un estudio de traumatismos craneoencefálicos leves con ITD, la AF se redujo y la MD aumentó en el cuerpo calloso en comparación con los controles, el aumento de la MD en múltiples regiones cerebrales se ha asociado con un peor resultado después de 3-4 meses. Dado que la lesión axonal podría ser el desencadenante temprano de la degeneración posterior, la ITD de RM puede desempeñar un papel importante en el diagnóstico de la encefalopatía crónica postraumática [3].

Existen dos tipos de métodos de resonancia magnética funcional (fMRI) que pueden ser útiles en la encefalopatía crónica postraumática: la dependiente del

nivel de oxigenación sanguínea (BOLD) y la de etiquetado de espín arterial (ASL). Ambas pueden medir la actividad cerebral. función ya sea en estado de reposo o mientras el paciente realiza una tarea. En las imágenes de resonancia magnética funcional BOLD, la función cerebral se mide por los cambios en la oxigenación de la hemoglobina sanguínea. En un estudio de resonancia magnética funcional BOLD de LCT con imágenes realizadas entre 6,5 días y 6,4 meses después del evento, la hiperactivación de BOLD, especialmente de la corteza prefrontal dorsolateral, se asoció con tareas continuas de memoria de trabajo en los casos en comparación con los controles. Curiosamente, la hipoactivación de BOLD en la misma región se asoció con tareas discretas de memoria de trabajo en los casos en comparación con los controles. Si bien ha habido menos estudios de estado de reposo de BOLD fMRI, tienden a mostrar de manera consistente una conectividad disminuida en la corteza cingulada posterior y una conectividad aumentada en la corteza prefrontal de manera aguda. Estos cambios se resuelven en 4 meses [3].

ASL utiliza moléculas de agua marcadas magnéticamente como un trazador endógeno para medir la perfusión cerebral. Si bien la BOLD es susceptible a la desviación de la línea de base con el tiempo y posee una variabilidad significativa entre sujetos, este no es el caso de la ASL, lo que potencialmente la convierte en un mejor método para medir la función cerebral en la encefalopatía crónica postraumática [3].

La espectroscopia de resonancia magnética (MRS) puede detectar de manera confiable múltiples neurometabolitos que aparecen como un espectro de picos en frecuencias específicas. La altura del pico representa la concentración del metabolito en el cerebro. Varios estudios longitudinales de MRS de traumatismos craneoencefálicos leves demostraron cambios en NAA (marcador de neuronas viables), creatina (referencia para la evaluación de otros picos) y Glx (medida de glutamato y glutamina combinados y un marcador de excitotoxicidad) en la sustancia blanca frontal en comparación con los controles de forma aguda. Sin embargo, todos los niveles finalmente regresaron a la

línea base entre 1 y 5 meses, pero uno de los estudios mostró que las personas que tuvieron una segunda lesión en la cabeza tardaron 15 días más en recuperarse y otro mostró un aumento de mioinositol (marcador de lesión de la membrana) solo después de 6 meses, lo que sugiere que podría ser indicativo de una lesión crónica. Un estudio ha utilizado MRS para comparar a ex atletas profesionales que tenían antecedentes de múltiples conmociones cerebrales y síntomas relacionados con la encefalopatía crónica postraumática con controles sanos de la misma edad. En comparación con los controles, los casos mostraron un aumento de colina (marcador de lesión de la membrana) y un aumento de Glx. En vista de estos hallazgos, la MRS podría ser un complemento importante para la obtención de imágenes tanto estructurales como funcionales en la encefalopatía crónica postraumática [3].

La tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) caracteriza el flujo sanguíneo cerebral regional mediante la recopilación de datos de un isótopo emisor de rayos gamma infundido. En la fase aguda, los pacientes con un traumatismo craneoencefálico leve muestran una disminución de la perfusión en los lóbulos frontales. Estudios afirman que la preponderancia de las regiones con hipoperfusión se encontraban en los lóbulos frontal y parietal, aunque también se observó hipoperfusión en los ganglios basales, los lóbulos occipitales, los lóbulos parietales y el cerebelo. Una evaluación longitudinal de pacientes con un traumatismo craneoencefálico leve demostró que las anomalías de SPECT tenían una alta sensibilidad y un alto valor predictivo negativo para cualquier síntoma clínico hasta un año después del trauma.

La tomografía computarizada por emisión de fotón único ya se usa ampliamente en la clínica para diferenciar los tipos de demencia. Sin embargo aun se necesitan estudios para demostrar si la SPECT puede diferenciar la encefalopatía crónica postraumática de la enfermedad de Alzheimer o la demencia frontotemporal [3].

Al igual que la tomografía computarizada por emisión de fotón único, la tomografía por emisión de positrones (PET) detecta un trazador radiomarcado biológicamente activo infundido. Existen varios trazadores que pueden utilizarse para detectar diversos procesos fisiológicos y patofisiológicos. La fludesoxiglucosa (FDG), un análogo de la glucosa, que es rápidamente absorbido por las células cerebrales y se trata de un marcador de la actividad metabólica con el que podemos estimar el consumo metabólico cerebral ya que los pacientes con una buena recuperación neurológica presentan un mayor consumo metabólico de glucosa tras estar expuestos a un traumatismo craneoencefálico [3,7].

Casi todos los estudios FDG-PET que evaluaron el traumatismo craneoencefálico leve se realizaron en el contexto crónico (meses a años después del trauma). Dos estudios recientes evaluaron a pacientes con antecedentes de conmociones cerebrales múltiples, pero encontraron resultados diferentes. Provenzano et al. encontraron que los boxeadores actuales tienen reducida la captación de FDG en los lóbulos frontal, parietal y occipital, el giro cingulado y el cerebelo en comparación con los controles. Sin embargo, Peskind et al. encontraron que los ex soldados (edad media de 32 años) que habían experimentado múltiples exposiciones a explosiones en un rango entre 3 y 51 que cumplían los criterios de lesión cerebral traumática tenían una captación reducida de FDG en el cerebelo, la protuberancia y los lóbulos temporales mediales. Los diferentes hallazgos en estos estudios podrían reflejar que existen diferencias según el tipo de lesiones en la cabeza obtenidas, lesión por boxeo y lesión por explosión [3].

Como los ovillos neurofibrilares son un sello distintivo de la patología de la encefalopatía crónica postraumática, la patología tau es un objetivo obvio para un trazador de la tomografía por emisión de positrones. Se han desarrollado radioligandos específicos de tau y se han utilizado preliminarmente en imágenes PET de pacientes con enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo leve, así como en controles normales. Aunque el único que fue probado fue el

FDDNP, que se trata de un ligando PET que se une de forma no selectiva tanto a los ovillos neurofibrilares como a la deposición de  $\beta$ -amiloide. Los estudios futuros tendrán que utilizar trazadores específicos de tau [3].

### **Nuevas tendencias en la terapéutica y la prevención**

Solo uno de los artículos seleccionados en esta revisión sistemática hizo referencia a como tratar la encefalopatía crónica postraumática ya que 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 [7].

El uso de selegilina que se trata de un fármaco antiparkinsoniano y antidepresivo, 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 extendido. Queda recomendado el uso empírico de fármacos antiparkinsonianos como la levodopa en los pacientes que presentan síntomas motores incapacitantes. Y actualmente no está claro que el uso de agentes colinérgicos detengan o mejoren los síntomas cognitivos [7].

### **Conclusiones**

En conclusión, la investigación sobre la encefalopatía crónica postraumática se encuentra en sus primeras etapas. La literatura actual sugiere que la encefalopatía crónica postraumática es una neurodegeneración progresiva asociada a cambios a nivel microscópico y macroscópico, consecuencia de la exposición repetida a traumatismos craneoencefálicos en el boxeo.

Aún existen muchas incógnitas relacionadas con esta enfermedad que requieren mayor investigación, incluyendo la definición de los criterios de

diagnostico, la identificación de biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo y en la sangre y el desarrollo de las posibles estrategias terapéuticas.

Será importante detectar a aquellos individuos que presentan una susceptibilidad individualizada a presentar ECP. Para ello, son de especial importancia las pruebas de detección genética que permiten determinar la presencia del alelo apoE4. Y la utilización de adecuados test neuropsicológicos para seleccionar a aquellos individuos que presentan síntomas incipientes permitiendo guiar el manejo de estos pacientes y orientando el momento en el que los boxeadores puedan reincorporarse o retirarse.

La ECP ofrece una oportunidad para comprender mejor la evolución de una amplia gama de enfermedades neurodegenerativas.

## **Bibliografía**

1. Ling H, Hardy J, Zetterberg H. Neurological consequences of traumatic brain injuries in sports. *Molecular and Cellular Neuroscience* [Internet]. 2015 May; 66(Part B):114–22. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S104474311500041X>
2. 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. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* [Internet]. 2009 Jul;68(7):709–35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2945234/>
3. Mez J, Stern RA, McKee AC. Chronic Traumatic Encephalopathy: Where Are We and Where Are We Going? *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2013 Oct 18;13(12).

4. Gavett BE, Stern RA, McKee AC. Chronic Traumatic Encephalopathy: A Potential Late Effect of Sport-Related Concussive and Subconcussive Head Trauma. *Clinics in Sports Medicine* [Internet]. 2011 Jan;30(1):179–88. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2995699/>
5. Smith DH, Johnson VE, Stewart W. Chronic neuropathologies of single and repetitive TBI: substrates of dementia? *Nature Reviews Neurology*. 2013 Mar 5;9(4):211–21.
6. Hay J, Johnson VE, Smith DH, Stewart W. Chronic Traumatic Encephalopathy: The Neuropathological Legacy of Traumatic Brain Injury. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2016 May 23;11(1):21–45.
7. Martínez-Pérez R, Paredes I, Munarriz PM, Paredes B, Alén JF. Chronic traumatic encephalopathy: The unknown disease. *Neurología (English Edition)*. 2017 Apr;32(3):185–91.