

Nuevos criterios diagnósticos clínico y neuropatológico de la encefalopatía traumática crónica: una revisión narrativa

New clinical and neuropathological diagnostic criteria for chronic traumatic encephalopathy: a narrative review

María Julieta Russo¹, Fernando Salvat², Ricardo F. Allegri^{1,3}, Gustavo E. Sevlever¹

<https://doi.org/10.53680/vertex.v35i165.662>

Resumen

La encefalopatía traumática crónica es una enfermedad neurodegenerativa resultante de la acumulación de numerosos traumatismos craneoencefálicos, para la cual no existe un diagnóstico en vida definitivo ni un tratamiento específico. Entre los factores de riesgo asociados se encuentran: la exposición a deportes de contacto que predisponen a traumatismos craneoencefálicos clínicos y subclínicos reiterados, la presencia de la apolipoproteína E4 y la edad. A escala microscópica, la lesión patognomónica de la enfermedad implica agregados de proteína tau fosforilada en neuronas, con o sin astrocitos en forma de espina, en las profundidades del surco cortical alrededor de un pequeño vaso sanguíneo, en lo profundo del parénquima y con un patrón irregular, que pueden estar acompañado en ocasiones de otros depósitos de proteínas anormales y prevalentes en otras entidades como placas de beta-amiloide, TDP-43 y/o alfa-sinucleína. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por un curso lento e insidioso que se inicia con síntomas cognitivos leves, alteraciones del comportamiento y disregulación emocional, y progresa hacia la aparición de síntomas motores tipo parkinsonianos y demencia. La única forma de diagnosticar definitivamente la ETC es después de la muerte, durante una autopsia del cerebro. A pesar de que se han propuesto criterios diagnósticos prometedores, no están actualmente validados. Se están desarrollando biomarcadores que determinen en vida los cambios fisiopatológicos de la entidad sin necesidad de la biopsia.

Palabras clave: encefalopatía traumática crónica, demencia, taupatías, conmociones cerebrales, neurodegeneración

Abstract

Chronic Traumatic Encephalopathy (CTE) is a neurodegenerative disease resulting from the accumulation of numerous head injuries, for which there is no definitive lifetime diagnosis or specific treatment. Associated risk factors include exposure to contact sports that predispose to repeated clinical and subclinical head injuries, the presence of apolipoprotein E4, and age. On a microscopic scale, a pathognomonic CTE lesion involves p-tau aggregates in neurons, with or without thorn-shaped astrocytes, at the depths of the cortical sulcus around a small blood vessel, deep in the parenchyma in an irregular pattern, which may sometimes be accompanied by other abnormal protein deposits and prevalent in other entities such as beta-amyloid plaques, TDP-43 and/or alpha-synuclein. Clinically, it is characterized by a slow and insidious course that begins with mild cognitive symptoms, behavioral disturbances, and emotional dysregulation and progresses to the onset of Parkinsonian-like motor symptoms and dementia. The only way to definitively diagnose

RECIBIDO 4/3/2024 - ACEPTADO 9/4/2024

¹Instituto de Neurociencias (INEU) Fleni, Consejo Nacional de Investigaciones en Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina.

²Servicio de Dolor. Departamento de Neurología, Fleni, Buenos Aires, Argentina.

³Servicio Neurología Cognitiva, Neuropsicología y Neuropsiquiatría. Departamento de Neurología. Fleni, Buenos Aires, Argentina.

Autora correspondiente:

María Julieta Russo

mariajulietarusso@gmail.com



CTE is after death during an autopsy of the brain. Although promising diagnostic criteria have been proposed, they are not currently validated. Biomarkers are being developed to determine the pathophysiological changes of the entity in life without the need for biopsy.

Keywords: clozapine, drug prescriptions, antipsychotic agents, pharmacoepidemiology

Introducción

La encefalopatía traumática crónica (antiguamente llamada demencia pugilística) (Critchley, 1949; Martland, 1928) es el término que se utiliza para describir una degeneración cerebral generalmente provocada por traumatismos craneales reiterados (McKee, Alosco, et al., 2016; Omalu et al., 2005). Actualmente se ha documentado en atletas que realizan deportes de contacto (Kelly et al., 2023), como por ejemplo, boxeo, fútbol americano, rugby, hockey y practicantes de artes marciales, pero también puede afectar a víctimas de una explosión que sufren los efectos de una onda expansiva (Goldstein et al., 2012).

Desde hace varias décadas se sabe que los golpes repetidos en la cabeza producen una variedad de lesiones cerebrales, que incluyen demencia, cambios de la personalidad y de la conducta, alteraciones cognitivas y un mayor riesgo de desarrollo a lo largo de la vida de numerosas enfermedades neurodegenerativas (Brett et al., 2022; Mielke et al., 2022), como la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, depresión, trastornos de la personalidad y epilepsia.

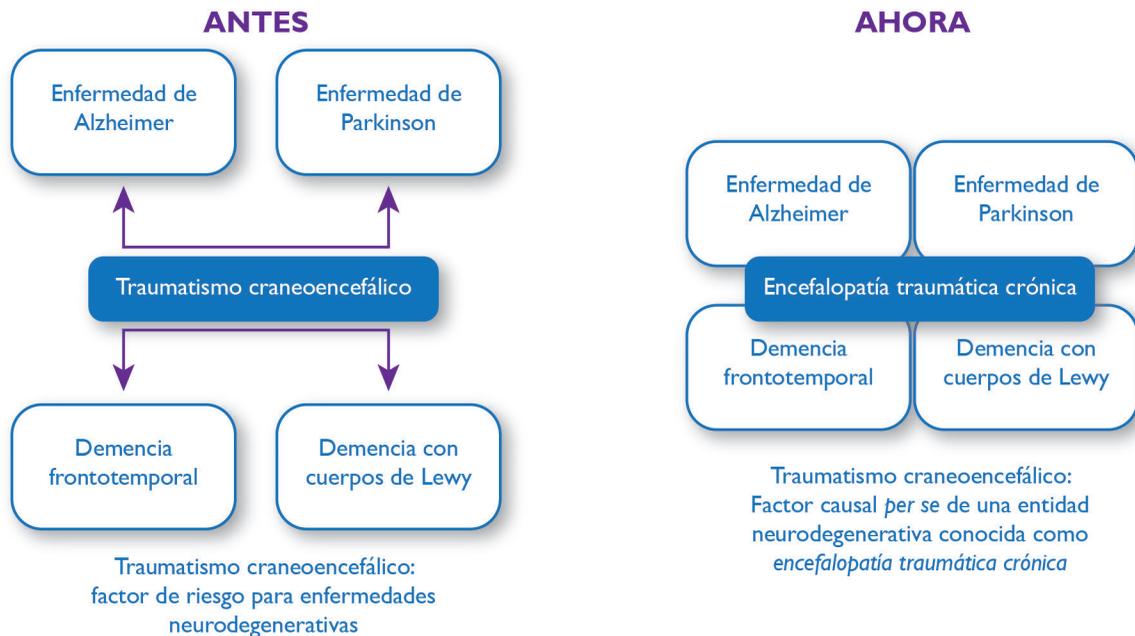
Sin embargo, los últimos estudios de autopsia en cerebros de deportistas de contacto (McKee et al., 2013; McKee et al., 2018; McKee et al., 2023), como el boxeo o el fútbol americano, han revelado la presencia de lesiones axonales difusas y ovillos neurofibrilares constituidos principalmente por tau hiperfosforilada (p-tau) pero con una distribución diferente de las observadas en pacientes con las enfermedades degenerativas clásicas como la EA o la enfermedad de Parkinson. Siendo estas características un cambio de paradigma en la interpretación del trauma de cráneo como factor de riesgo de neurodegeneración sino también como factor causal per se de una entidad que exhibe un patrón neuropatológico distintivo con una predilección topográfica diferencial y selectiva de las regiones cerebrales, que son temporalmente progresivas y eventualmente tienden a afectar todas las regiones del cerebro en los casos avanzados (*ver Figura 1*). Algunas de estas regiones topográficas selectivamente vulnerables del cerebro pueden incluir, pero no se limitan al mesencéfalo, protuberancia, estructuras lím-

bicas, y/o regiones parasagitales y periventriculares del cerebro. Estas son las regiones del cerebro que parecen soportar las fuerzas máximas de cizallamiento, aceleración y desaceleración, rotación angular y rotacional vinculadas a las lesiones cerebrales traumáticas. Como toda entidad degenerativa, el patrón patológico progresa en su distribución topográfica para comprometer más regiones neocorticales y subcorticales a medida que la enfermedad avanza. Dicha progresión involucra circuitos neuronales que son consistentes con la sintomatología clínica selectiva y diferencial de la entidad, predominantemente síntomas de humor y conducta en pacientes más jóvenes, progresando a un déficit cognitivo creciente, y, eventualmente, demencia en pacientes mayores con etapas avanzadas cuando la neocorteza termina afectándose globalmente.

Durante los últimos años existe un creciente interés popular por la repercusión que tiene el traumatismo de cráneo leve y sobre todo cuando es reiterado como en el caso de los deportes de contacto en el desarrollo de complicaciones neurocognitivas a corto y a largo plazo, tanto en jugadores en actividad como en jugadores retirados de su práctica deportiva. Este interés se ha trasladado a la comunidad científica, y aunque existe evidencia sólida a favor de las alteraciones histopatológicas propias y específicas de esta entidad y de su asociación con los traumatismos craneoencefálicos, la información que disponemos sobre las bases fisiológicas, los métodos diagnósticos y los factores pronósticos y protectores es todavía escaso.

Dentro de este contexto, resulta relevante revisar el estado actual del diagnóstico clínico y anatomopatológico de la encefalopatía traumática crónica con vistas a integrarlo en una mirada no solo de investigación sino también de la práctica clínica habitual en la neurología y en la neuropsiquiatría.

La visión tradicional de los efectos crónicos de los traumatismos craneoencefálicos clasifica la lesión cerebral como un factor de riesgo para la precipitación de enfermedades neurodegenerativas individuales. El punto de vista emergente apoyado en esta revisión es que la enfermedad neurodegenerativa inducida por los traumatismos craneoencefálicos, o encefalopatía

Figura 1. Relación entre los traumatismos craneoencefálicos y las enfermedades neurodegenerativas

traumática crónica, es un trastorno del espectro que comparte características clínicas y neuropatológicas con otros trastornos neurodegenerativos.

¿Desde cuándo se conoce esta enfermedad?

La asociación entre traumatismos craneales y el desarrollo de una enfermedad neurodegenerativa se conoce desde hace un poco más de un siglo. En 1928, Harrison Martland, patólogo y médico forense, describió por primera vez el espectro clínico del denominado “punch drunk syndrome” presente en casi la mitad de los boxeadores que han estado en ese deporte lo suficiente (Martland, 1928). Por la década de los 70, se habían estudiado patológicamente a un gran número de boxeadores y se comienza a utilizar el término de “demencia pugilística” para apoyar la conclusión de que esta forma de neurodegeneración era similar pero distinguible de otras causas de neurodegeneración.

Como evidencia de las consecuencias clínicas y neuropatológicas relacionadas a traumatismos craneales leves repetitivos, se pudo documentar que este patrón de neurodegeneración no era exclusivo de los boxeadores, por lo que se le empezó a denominar encefalopatía traumática crónica, término que fue utilizado por Critchley en 1949 y actualmente es el más utilizado (Critchley, 1949). Él describió una demencia progresiva en los deportistas que estaba acompañada por una combinación de signos y síntomas piramida-

les, extrapiramidales y cerebelosos. En 1973, Corsellis y colaboradores describen los hallazgos clínico-patológicos en 15 boxeadores, en quienes observaron la presencia de atrofia cerebral, agrandamiento de los ventrículos laterales y terceros, adelgazamiento del cuerpo caloso, cavum septum pellucidum con fenestraciones, lesiones cerebelosas y degeneración neurofibrilar con tinciones de plata de la corteza cerebral y la sustancia negra (Corsellis et al., 1973). A fines de la década de 1990, en asociación con el advenimiento de la inmunohistoquímica para la detección de la proteína p-tau, Hof y colaboradores informaron por primera vez sobre la patología distintiva de la encefalopatía traumática crónica temprana en sujetos jóvenes (Hof et al., 1992). Se descubrió que una mujer con diagnóstico de autismo de 24 años que exhibía comportamientos de golpearse la cabeza tenía numerosos grupos perivasculares de ovillos neurofibrilares y neuritas distróficas en las profundidades de los surcos cerebrales y en las capas cerebrales superficiales del lóbulo temporal inferior, cortezas entorrinal y perirrinal en ausencia de la proteína beta-amiloide típica de la EA.

En el año 2005, Benneth Omalu junto con sus colegas del Departamento de Patología de la Universidad de Pittsburgh (Omalu et al., 2005), publicó los hallazgos anatomopatológicos del caso del jugador de fútbol americano Mike Webster quien había muerto de forma inesperada después de años de lucha contra un deterioro cognitivo e intelectual, abuso de sustancias,

depresión e intento de suicidio. Esta publicación marcó el punto de inflexión para una mayor investigación de la entidad.

En 2009, McKee y colaboradores (McKee et al., 2009) revisaron los 47 casos de encefalopatía traumática crónica verificados neuropatológicamente en la literatura mundial desde 1954 y detallaron exhaustivamente las características inmunohistoquímicas y las regiones neuroanatómicas involucradas en dos boxeadores y un jugador de fútbol americano retirados de la práctica deportiva. Los investigadores enfatizaron el patrón perivascular prominente de los ovillos neurofibrilares, la predilección de la patología en las profundidades de los surcos, y señalaron las características adicionales de la proteína p-tau en astrocitos y neuritas distróficas. Los investigadores también mostraron el compromiso preferencial de ciertas estructuras anatómicas (bulbos olfatorios, fibras en "U" subcorticales, diencéfalo, núcleo basal de Meynert, tronco cerebral y corteza límbica con preservación de la visión primaria corteza) y más prominente de las capas corticales superficiales del lóbulo temporal.

En 2013, McKee y colaboradores de la Universidad de Boston (McKee et al., 2013) describieron el espectro de la patología p-tau en una serie de 85 cerebros de sujetos con trauma de cráneo leve, todos hombres con edades comprendidas entre los 17 y los 98 años (promedio de 59.5 años), de los cuales 68 presentaban encefalopatía traumática crónica. Los expertos propusieron los primeros criterios anatomopatológicos de la enfermedad y describieron las cuatro etapas patológicas de la enfermedad, análogo al sistema Braak & Braak de la EA. Otras anomalías presentes en la anatomía patológica de esta serie de casos incluyeron depósitos anormales de proteína TDP-43 (TAR-DNA-Binding protein-43) en el 80 % de los casos y que ocasionalmente se co-localizaron con p-tau; beta-amiloide (placas) en el 52 % y característicamente menos densas y más difusas comparadas con las placas observadas en la EA; distrofia axonal y neuroinflamación. Para explicar la co-patología, se propone que el trauma craneal repetido y el daño axonal secundario podrían gatillar cascadas moleculares y procesos fisiopatológicos conducentes a la sobreproducción y agregación de otras proteínas cuya acumulación provoca neurodegeneración, incluyendo TDP-43, α -sinucleína y β -amiloide, aumentando así el riesgo de degeneración lobar frontotemporal, enfermedad de motoneurona, enfermedad por cuerpos de Lewy y EA. Entre los jugadores de deportes de colisión como el fútbol

americano o el rugby o de contacto como el fútbol ("soccer"), las etapas de la neuropatología se asocian significativamente con la edad al morir, los años acumulados de exposición al deporte y el intervalo entre el retiro de la práctica deportiva y la muerte, lo que apoya una relación dosis-respuesta entre el depósito de p-tau y años de deporte, así como la propagación patológica y clínica después de que termina la práctica deportiva (McKee et al., 2023).

En el 2015, ante estos hallazgos que diferían claramente de lo observado en la EA y trastornos relacionados, un panel de neuropatólogos financiado por el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares y el Instituto Nacional de Imagen Biomédica y Bioingeniería (NINDS/NIBIB, por sus siglas en inglés) (McKee, Cairns, et al., 2016) definió los criterios neuropatológicos de consenso preliminares para la encefalopatía traumática crónica, describió las lesiones patognomónicas, su umbral patológico mínimo, una propuesta de estadificación progresiva y determinó la utilidad de dichos criterios para distinguirla patológicamente de otras taupatías. Siete neuropatólogos de la Universidad de Boston, ciegos a cualquier información clínica o demográfica en vida recibieron las imágenes digitalizadas para revisar 25 casos de taupatías. Se les hizo saber de antemano que se trataba de un estudio de encefalopatía traumática crónica y se les dio los criterios propuestos para su diagnóstico anatomopatológico. Los casos de taupatía incluyeron encefalopatía traumática crónica (con o sin amiloide), EA, Parálisis Supranuclear Progresiva, Degeneración Corticobasal, Enfermedad por gránulos argirófilos, Taupatía primaria relacionada a la edad y Complejo Demencia-Parkinson (Guam). Reportaron un buen acuerdo entre los patólogos (Cohen's kappa 0.67), el cual era superior cuando utilizaron los criterios propuestos de encefalopatía traumática crónica (Cohen's kappa 0.78), permitiendo identificar correctamente la entidad en el 91.4 % de los casos. Las principales críticas a este consenso anatomopatológico es que la edad promedio de la muestra fue de 70 años, la posibilidad de EA comórbida, y la posibilidad de que se trate de una variante con una distribución patológica atípica de EA, o simplemente de cambios asociados a la edad. El consenso de expertos llegó a la conclusión que la lesión que distingue a la encefalopatía traumática crónica de otras taupatías es su distribución dada por una acumulación anormal de p-tau en neuronas y astroglia distribuida alrededor de pequeños vasos sanguíneos en las profundidades

de los surcos corticales y en un patrón irregular. De este primer consenso quedó sin resolverse: 1- la validación de criterios; 2- el rol de p-tau y comorbilidades en la forma clínica de la enfermedad; 3- la incidencia y prevalencia de la enfermedad basada en criterios anatomopatológicos; y por último, 4- la propuesta de los métodos de detección y diagnóstico *in vivo*, ya que la enfermedad seguía definiéndose por criterios patológicos y no clínicos.

Teniendo en cuenta las limitaciones mencionadas, en el 2016, el panel de consenso se reunió nuevamente para revisar y refinar los criterios preliminares, considerando el umbral mínimo para el diagnóstico y la reproducibilidad de un esquema de estadificación patológica propuesto (Bieniek et al., 2021). Ocho neuropatólogos de la Universidad de Boston, la Clínica Mayo y el banco de cerebros UNITE, evaluaron 27 casos de taupatías (17 casos de encefalopatía traumática crónica), cegados y no a la información clínica y demográfica. Los análisis de ecuaciones de estimación generalizadas mostraron una asociación estadísticamente significativa entre los evaluadores y el diagnóstico de la encefalopatía traumática crónica para las rondas ciegas (OR = 72.11, IC del 95 % = 19.5-267.0) y no ciegas (OR = 256.91, IC del 95 % = 63.6-1558.6), con una buena tasa de acuerdo (Cohen's kappa 0.63 y 0.79, respectivamente). Además, el panel propuso un protocolo de trabajo que incluye un umbral mínimo para el diagnóstico de la enfermedad (lesión patognomónica única en la corteza) y un algoritmo para la evaluación de la gravedad como "Alta (corteza e hipocampo, amígdala, corteza entorrinal, tálamo, cuerpos mamilares y núcleo dentado cerebeloso)" o "Baja (patología cortical)" para usar en futuras evaluaciones clínicas, patológicas y estudios moleculares, en lugar del sistema análogo al de Braak & Braak de la EA propuesto en el 2013 (McKee, Cairns, et al., 2016).

¿Cómo se confirma el diagnóstico de encefalopatía traumática crónica?

El diagnóstico definitivo de encefalopatía traumática crónica requiere la evidencia neuropatológica de agregados perivasculares de p-tau en neuronas, con o sin astrocitos, normalmente en la profundidad de los surcos de la corteza cerebral (Bieniek et al., 2021; McKee, Cairns, et al., 2016). Las descripciones de sus características clínicas se basan en reportes retrospectivos sobre individuos fallecidos con diagnóstico neuropatológico e incluyen alteraciones cognitivas, neuropsiquiátricas y motoras inespecíficas, que evolucionan hacia la dependencia funcional y la demencia

(Montenegro et al., 2014). En 2014, basándose en la revisión bibliográfica de los síntomas en casos de encefalopatía traumática crónica confirmados neuropatológicamente, se propusieron criterios diagnósticos de investigación para el síndrome de encefalopatía traumática (STE) con el fin de diagnosticar la patología de la enfermedad en vida (Montenegro et al., 2014).

Mez et al. evaluaron la validez de los criterios clínicos de 2014 en 336 cerebros consecutivos y descubrieron que tenían una buena sensibilidad (0.97), pero una baja especificidad (0.21) (Mez et al., 2021). Los síntomas cognitivos se asociaron significativamente con la patología de encefalopatía traumática crónica, pero no así los síntomas motores o los síntomas relacionados al ánimo/comportamiento (Montenegro et al., 2014). Al incluir en el análisis la presencia de síntomas cognitivos la sensibilidad disminuyó discretamente (0.90) con mejoras sustanciales en la especificidad (0.48).

Con la necesidad de correlacionar los resultados de los estudios de anatomía patológica con fenotipos clínicos específicos, se reunieron en el 2019 en la ciudad de Phoenix el primer grupo de trabajo del NINDS conformado por 20 expertos (neurólogos, neuropsicólogos, psiquiatras, neurocirujanos, medicina física y rehabilitación) y 7 observadores, provenientes de 11 instituciones académicas. Definieron por consenso mediante un procedimiento Delphi modificado (4 rondas) y analizando un total de 298 estudios clínico-patológicos, una propuesta de criterios clínicos del síndrome de encefalopatía traumática (Katz et al., 2021) utilizando los criterios de 2014 como punto de partida. Dicha propuesta incluyó 4 criterios primarios para el diagnóstico del síndrome de encefalopatía traumática, así como criterios de características de apoyo y niveles probabilístico de certeza para la anatomía patológica, sin la inclusión de biomarcadores por evidencia insuficiente (*ver Tabla 1*).

En estos criterios definidos por consenso clínico (Katz et al., 2021) se propuso que el objetivo principal debería ser mejorar la especificidad de los criterios diagnósticos vigentes (Montenegro et al., 2014) de modo que permita la identificación de casos basados en los criterios neuropatológicos actuales del NINDS/NIBIB (Bieniek et al., 2021). Los ejes centrales de la propuesta modificada fueron: 1) la definición de una exposición sustancial a traumas de cráneo reiterados; 2) la presencia de un curso evolutivo progresivo, reflejando la naturaleza neurodegenerativa de la enfermedad; 3) la inclusión de las características clínicas básicas pero reportadas con mayor frecuencia en la encefalopatía traumática crónica, excluyendo las que

Tabla I. Criterios de diagnóstico primarios para el síndrome de encefalopatía traumática

I. Exposición sustancial a impactos repetitivos en la cabeza
Se requiere un historial de exposición sustancial a impactos repetitivos en la cabeza. Estos impactos pueden o no haber estado asociados con síntomas clínicos o signos de conmoción cerebral o trauma de cráneo.
<ul style="list-style-type: none"> ■ Participación en deportes de contacto o colisión de alta exposición como (pero no limitado a) boxeo, fútbol americano (tackle), hockey sobre hielo, fútbol, rugby, lucha libre profesional, artes marciales mixtas y algunos otros deportes con alto riesgo de exposición (por ejemplo, motocross y monta de toros). Umbral mínimo de exposición: 5 años. ■ Servicio militar que involucre exposición a impactos repetitivos en la cabeza. Umbral mínimo de exposición: no determinado. ■ Otras fuentes que involucran múltiples impactos en la cabeza durante un período prolongado de tiempo, que incluyen (pero no se limitan a) violencia doméstica (o violencia de pareja íntima), golpes en la cabeza y actividades vocacionales como romper puertas cerradas y otras barreras por parte de los socorristas. Umbral mínimo de exposición: no determinado.
II. Características clínicas principales
Se requiere
Deterioro cognitivo (se requieren los 4)
1. Según lo informado por uno mismo o el informante, o por el informe del médico.
2. Representa una disminución significativa del funcionamiento inicial. La determinación del nivel de funcionamiento inicial puede ser un desafío y requerir un juicio clínico en los casos en los que el declive pudo haber comenzado durante el período de exposición a impactos repetitivos en la cabeza.
3. Con déficits en la memoria episódica y/o funcionamiento ejecutivo (dominios adicionales pueden verse afectados además de estos).
4. Comprobado por un desempeño deteriorado en pruebas neuropsicológicas formales (si están disponibles), según lo definido por un desempeño a un nivel de al menos 1.5 desvíos estándar por debajo de las normas apropiadas, lo que representa el funcionamiento premórbido estimado del individuo. Si las pruebas neuropsicológicas formales no están disponibles, debe haber evidencia sustancial de deterioro por debajo de las normas esperadas y/o el desempeño basal de una persona en memoria episódica y/o funcionamiento ejecutivo en un examen de estado mental estandarizado (por ejemplo, Evaluación Cognitiva de Montreal y Mini-Mental State Examen) por un médico con experiencia en la evaluación de la cognición.
o Desregulación neuroconductual (se requieren los 3)
1. Según lo informado por uno mismo o el informante, o por el informe del médico.
2. Representa un cambio significativo con respecto al funcionamiento inicial. La determinación del nivel básico de funcionamiento puede requerir juicio clínico en los casos en que el cambio puede haber comenzado durante el período de exposición a impactos repetitivos en la cabeza.
3. Con síntomas y/o comportamientos observados que representen una mala regulación o control de las emociones y/o el comportamiento, incluidos (pero no limitados a) explosividad, impulsividad, ira, arrebatos violentos, tener un fusible corto (que exceda lo que podría describirse como episodios periódicos de irritabilidad) o labilidad emocional (a menudo informada como cambios de humor), preferiblemente corroborada por medidas estandarizadas que demuestran deterioro clínico en estos dominios. En la mayoría de los casos, las medidas estandarizadas de desregulación neuroconductual no estarán disponibles, pero debe haber evidencia sustancial de cambio desde el desempeño basal de una persona. Estos síntomas y/o comportamientos observados no parecen representar una respuesta transitoria a los eventos de la vida, por ejemplo, divorcio, muerte de un ser querido y problemas financieros.
o ambos (deterioro cognitivo y desregulación neuroconductual);
y Curso progresivo durante un período de al menos 1 año en ausencia de exposición continua a impactos repetitivos en la cabeza o trauma de cráneo.
III. No totalmente explicado por otros trastornos
IV. Nivel de dependencia funcional/demencia
El nivel de dependencia funcional debe basarse en el impacto del deterioro cognitivo y/o la desregulación neuroconductual y no en limitaciones físicas o enfermedades médicas. La información se obtiene del autoinforme, del informante y/o de la historia clínica. Los niveles de dependencia funcional deben representar un cambio con respecto al funcionamiento de referencia anterior. Niveles: a) Independiente; b) Limitación funcional sutil/leve; c) Demencia leve; d) Demencia moderada; e) Demencia severa.
Características de apoyo utilizadas para determinar los niveles provisionales de certeza para la patología:
<ul style="list-style-type: none"> ■ Inicio diferido (Límite de años no determinado). ■ Síntomas motores: parkinsonismo; otros signos motores (disartria, ataxia y desequilibrio); enfermedad de motoneurona. ■ Síntomas psiquiátricos: ansiedad, depresión, apatía, paranoia.

se dan con mayor frecuencia en la población general (por ejemplo, depresión y ansiedad); 4) la presencia de características clínicas básicas de deterioro cognitivo (memoria episódica y/o funcionamiento ejecutivo) o desregulación neuroconductual (explosividad, impulsividad, rabia, arrebatos violentos y labilidad emocional), o ambos; y 5) la presencia de características clínicas no plenamente explicadas por otros trastornos, como criterios necesarios para el Síndrome de Encefalopatía Traumática posible y probable, los niveles más altos de certeza para la patología de la encefalopatía traumática crónica.

Con respecto al perfil conductual/psiquiátrico se propusieron dos modificaciones centrales: 1) la eliminación de los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad, y la suicidalidad como criterios centrales por su baja prevalencia (Iverson et al., 2023) y por ser inespecíficos y no estar asociados con el cambio neuropatológico de la encefalopatía traumática crónica (Katz et al., 2021) pero se reservan como características de apoyo que se utilizan para determinar los niveles de certeza de la patología; y 2) la inclusión de un síndrome más específico denominado por los panelistas como “desregulación neuroconductual” (mala regulación o control de las emociones y/o el comportamiento, incluida la explosividad, la impulsividad, la ira, los arrebatos violentos, tener una “mecha corta”, labilidad emocional como característica clínica principal). Si bien se pueden observar algunos aspectos de desregulación neuroconductual en enfermedades psiquiátricas (trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo, trastorno explosivo intermitente) y neurodegenerativas primarias (demencia frontotemporal, deterioro conductual leve), las características específicas de la desregulación neuroconductual, junto con un curso progresivo y un historial de traumatismos craneales reiterados distinguen la desregulación neuroconductual del Síndrome de Encefalopatía Traumática de estos otros trastornos. Se necesita más investigación para determinar si la desregulación neuroconductual es una característica central del Síndrome de Encefalopatía Traumática con una clara asociación clínico-patológica.

Además, se propuso una clasificación de los niveles de dependencia funcional y demencia y un diagnóstico probabilístico (posible, probable, definitivo) como parte de estos criterios diagnósticos, basado en descripciones aceptadas y ampliamente utilizadas, como las del *Clinical Dementia Rating* (Morris, 1993; Russo et al., 2014) o los criterios diagnósticos para la demencia por todas las causas y el deterioro cognitivo

leve (Jack et al., 2018; McKhann et al., 2011; Petersen et al., 1999). De esta manera se propone clasificar el nivel de dependencia funcional y la demencia según las descripciones de los siguientes niveles: independiente, limitación funcional sutil/leve, demencia leve, demencia moderada o demencia grave. Si bien no está aún validado, es una herramienta que permitirá describir y definir tanto el umbral clínico como el umbral funcional en la práctica clínica y en investigación.

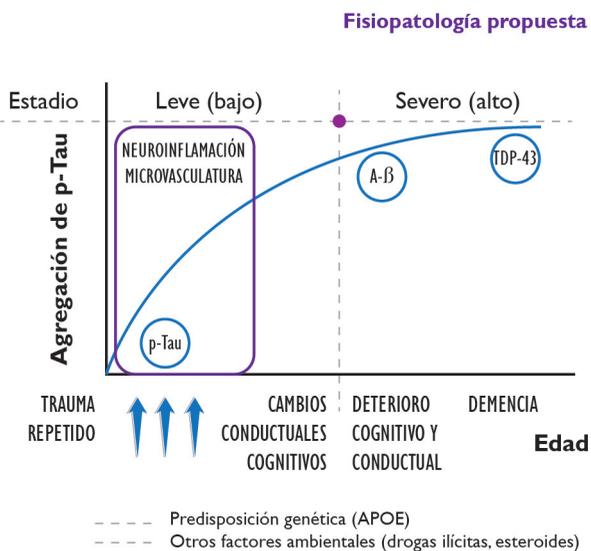
Resulta necesario resaltar que el diagnóstico del Síndrome de Encefalopatía Traumática, un síndrome clínico, está destinado a entornos de investigación clínica, y no está diseñado para representar el diagnóstico de encefalopatía traumática crónica, un diagnóstico neuropatológico. Los mismos investigadores esperan que la precisión del diagnóstico clínico mejore considerablemente a medida que se desarrollen biomarcadores en sangre y por neuroimágenes de la patología subyacente de la encefalopatía traumática crónica.

¿Existe una correlación entre la severidad del síndrome clínico y la severidad de la anatomía patológica?

Aunque es incierta la correlación entre las características clínicas principales del síndrome de encefalopatía traumática con la patología p-tau de la encefalopatía traumática crónica (ver Figura 2), especialmente en el estadio temprano, numerosos estudios han demostrado que la demencia *antemortem* se correlaciona de forma consistente con la patología p-tau de manera cuantitativa y semicuantitativa y con la severidad patológica según el estadio (Alosco et al., 2020; Cherry et al., 2016). Como en otras enfermedades neurodegenerativas, la presencia de demencia muestra una progresión clínica dependiente de la edad, y la mayor edad en el momento de la muerte se asocia con mayores probabilidades de tener demencia. Además la mayor severidad del estadio anatomopatológico se asocia a mayor probabilidad de presencia de demencia en el momento de la muerte. Dicha asociación se mantiene tras controlar las enfermedades neurodegenerativas comórbidas, la arteriosclerosis, las alteraciones de la sustancia blanca, el nivel educativo, la raza y la edad en el momento de la muerte (Alosco et al., 2020) (ver Figura 2).

La encefalopatía traumática crónica se caracteriza por la acumulación anormal de agregados de la proteína hiperfosforilada (p-tau). La lesión patognomónica consiste en agregados de p-tau en neuronas, con o sin tau glial en astrocitos subpiales en forma de espina, en la profundidad de un surco cortical alrededor de un

Figura 2. Relación entre la severidad clínica y la severidad de la anatomía patológica en la encefalopatía traumática crónica



pequeño vaso sanguíneo, en capas corticales más profundas no restringidas a la región subpial y superficial del surco.

Aunque los mecanismos patológicos precisos que vinculan traumatismos craneoencefálicos leves reiterados con el depósito de proteína p-tau no se conocen completamente, pueden involucrar una serie de lesiones axonales difusas producidas por el movimiento de aceleración/desaceleración lineal y/o angular del traumatismo inicial y luego agravadas por lesiones traumáticas leves reiteradas. Durante una lesión cerebral traumática el cerebro y la médula espinal se someten a deformación por cizallamiento, provocando una elongación transitoria de los axones. El daño axonal difuso produce alteraciones en la permeabilidad de la membrana de los axones produciendo cambios iónicos que incluyen una entrada masiva de calcio y liberación de las caspasas y calpaínas que podrían dar lugar a la fosforilación de la proteína Tau, plegamiento, truncamiento y agregación, así como también descomposición del citoesqueleto con la disolución de los microtúbulos y neurofilamentos. Por otro lado, los cambios y lesiones a nivel de la microvasculatura y la neuroinflamación resultante, podrían contribuir a la neurodegeneración específica de la encefalopatía traumática crónica. Como toda enfermedad neurodegenerativa, la edad es el principal factor de riesgo relacionado a la gravedad clínica y patológica de la enfermedad.

Los últimos criterios anatomopatológicos clasifican los casos con focos patognomónicos de encefalopatía

traumática crónica como "estadio bajo" o "alto", lo que viene este último determinado por la presencia de proteína p-tau en regiones cerebrales muy extendidas, como el tálamo, los cuerpos mamilares, el hipocampo, la amígdala y el córtex entorrinal. La denominación "bajo" equivale aproximadamente a los estadios I y II, y "alto" a los estadios III y IV de la clasificación preliminar análoga a los estadios de del sistema Braak & Braak de la EA.

Se proponen otros factores de riesgo no relacionados a los traumatismos de cráneo como los genéticos y ambientales.

¿Cuáles son los factores de riesgo de la encefalopatía traumática crónica?

Hasta la fecha, el único factor de riesgo reconocido para el desarrollo de la encefalopatía traumática crónica son los antecedentes de traumatismo craneoencefálico y la exposición repetida al impacto craneal. Más del 97 % de los casos de encefalopatía traumática crónica publicados se han notificado en personas con exposición conocida a impactos repetitivos en la cabeza, incluidas las conmociones cerebrales y los impactos subclínicos, experimentados con mayor frecuencia a través de la participación en deportes de contacto (McKee et al., 2023). Sin embargo, no todos los individuos expuestos a traumas craneales repetidos desarrollan la enfermedad, lo que significa que la exposición al trauma reiterado no es suficiente para el desarrollo de la encefalopatía traumática crónica (Phelps et al., 2020), siendo las diferencias individuales de exposición las que pueden influir en el desarrollo de los cambios patológicos subyacentes de la encefalopatía traumática crónica. El intervalo de recuperación entre los traumatismos, la localización de los impactos (por ejemplo, frontal frente a occipital), el tipo de golpe (por ejemplo, cabeza contra cabeza, cabeza contra el suelo) y el tipo de exposición (por ejemplo, lucha, rugby, violencia doméstica, guerras) son algunos de los factores modificadores potenciales. En la actualidad, no hay evidencia científica suficiente para especular sobre el papel específico de estos factores en el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, cada vez hay más datos que indican que el momento en la vida en que una persona está expuesta al trauma craneal reiterado y la duración de dicha exposición pueden ser factores modificadores importantes de la enfermedad.

La edad de la primera exposición al deporte de contacto se ha sugerido como un potencial modificador del efecto para el desarrollo de síntomas neurop-

sicológicos (Alosco et al., 2017, 2018; Alosco & Stern, 2019; Stamm, Bourlas, et al., 2015). Se ha planteado la hipótesis de que las alteraciones cerebrales provocadas por los traumas cerebrales repetidos en la juventud (o incluso en la adolescencia) pueden perturbar el desarrollo neurológico normal y aumentar la vulnerabilidad a los trastornos neurológicos a largo plazo, especialmente entre las personas que han llegado a jugar a niveles de élite. Más concretamente, los ex jugadores de la liga americana de fútbol americano que empezaron a jugar al fútbol americano antes de los 12 años han mostrado un peor rendimiento en las pruebas neuropsicológicas (Alosco et al., 2017; Stamm, Bourlas, et al., 2015), una menor integridad de la sustancia blanca del cuerpo calloso anterior (Stamm, Koerte, et al., 2015), y un menor volumen talámico (Schultz et al., 2018) en comparación con los que empezaron a jugar al fútbol americano a los 12 años o después. Cada uno de estos estudios controló el total de años de juego de fútbol, lo que sugiere que la edad de la primera exposición al deporte de contacto no es simplemente un marcador sustituto de la duración de la exposición.

Además, la edad de la primera exposición al fútbol americano se asoció con una aparición más temprana de síntomas cognitivos y conductuales/anímicos (Alosco et al., 2018). Los que empezaron a jugar al fútbol antes de los 12 años presentaron síntomas cognitivos y conductuales 13 años antes, por término medio, en comparación con los que empezaron a jugar al fútbol a los 12 años o más. Por otro lado, la edad de la primera exposición no se ha asociado a la severidad de la patología de la encefalopatía traumática crónica (Alosco et al., 2018; Mez et al., 2020).

Varias series de casos publicadas demuestran una asociación directa entre el riesgo de encefalopatía traumática crónica y la duración de la carrera como jugador de deporte de contacto (LeClair et al., 2022; Mez et al., 2020; Stewart et al., 2023) y que mayor duración de la práctica del deporte se correlaciona con una mayor gravedad de la enfermedad (Mez et al., 2015). Estos datos serían coherentes con el riesgo resultante de la exposición acumulativa a un factor asociado con el deporte. Por lo tanto, resulta válido la interpretación de la duración de la carrera deportiva como un sustituto de la exposición a impactos en la cabeza y no el número absoluto de impactos o golpes en la cabeza.

Se proponen otros factores de riesgo no asociados a la exposición de traumas craneales reiterados que pueden contribuir directa y/o indirectamente a la neuropatología de la enfermedad (Phelps et al., 2020). Es probable que dichos factores ajenos a los

traumatismos craneoencefálicos no sean la causa precipitante (necesaria) de esta enfermedad cerebral progresiva. Más bien, es probable que estos factores 1) aumenten la susceptibilidad de un individuo al desarrollo de la enfermedad cuando se ha producido la exposición a traumas reiterados, 2) disminuyan la reserva cognitiva, y/o 3) contribuyan directamente a la neurodegeneración y/o a los síntomas clínicos a través de mecanismos independientes. Además de la edad, el polimorfismo genético de la apolipoproteína $\epsilon 4$ y ciertos factores relacionados al estilo de vida o el historial psicosocial y médico (reserva cognitiva, factores de riesgo cardiovasculares, consumo de esteroides anabólicos, bajo nivel socioeconómico, sedentarismo, estrés elevado, mala alimentación, abuso de sustancias y abuso de medicamentos con receta) se han propuesto como factores modificadores.

Conclusiones

La encefalopatía traumática crónica es un desorden neurológico único y distintivo, poco frecuente, progresivo y mortal que suele estar asociado a traumatismos craneoencefálicos repetidos. La fisiología del cerebro afectado por dicha condición suele ser específica de la neurodegeneración e incluye atrofia cerebral, de los espacios perivasculares de la sustancia blanca y, en raras ocasiones, anomalías cerebelosas. Se caracteriza por el depósito perivascular de la proteína p-tau en la profundidad de los surcos cerebrales en un patrón irregular. Si bien el antecedente del traumatismo cerebral clínico y/o subclínico reiterado es necesario para el inicio de la cascada fisiopatogénica, no es suficiente, y otros factores podrían estar relacionados aunque se desconozcan. Mientras que los perfiles patológicos de los pacientes más jóvenes suelen caracterizarse por alteraciones del comportamiento y desregulación emocional, se ha demostrado que los pacientes de más edad suelen presentar síntomas similares a los distintivos de la neurodegeneración que se observan en la EA. También suelen presentar mayor prevalencia de alteraciones motoras desde etapas tempranas de la enfermedad.

En la actualidad únicamente se dispone de criterios patológicos y por lo tanto, el diagnóstico definitivo es posterior a la muerte de la persona afectada. Así, las manifestaciones clínicas asociadas a la enfermedad se denominan Síndrome de Encefalopatía Traumática, según un conjunto de criterios diagnósticos propuestos por expertos que requieren su validación. Se están desarrollando biomarcadores que determinen *in vivo* los cambios fisiopatológicos de la entidad sin necesidad de la biopsia.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos: el grupo de investigación del estudio titulado “Argentina- Sports Concussion Assessment & Research Study (Arg-SCARS)” agradece a todos los jugadores retirados voluntarios.

Referencias bibliográficas

- Alosco, M. L., Cherry, J. D., Huber, B. R., Tripodis, Y., Baucom, Z., Kowall, N. W., Saltiel, N., Goldstein, L. E., Katz, D. I., Dwyer, B., Daneshvar, D. H., Palmisano, J. N., Martin, B., Cantu, R. C., Stern, R. A., Alvarez, V. E., Mez, J., Stein, T. D., & McKee, A. C. (2020). Characterizing Tau Deposition in Chronic Traumatic Encephalopathy (CTE): Utility of the McKee CTE Staging Scheme. *Acta Neuropathologica*, 140(4), 495. <https://doi.org/10.1007/S00401-020-02197-7>
- Alosco, M. L., Kasimis, A. B., Stamm, J. M., Chua, A. S., Baugh, C. M., Daneshvar, D. H., Robbins, C. A., Mariani, M., Hayden, J., Conneely, S., Au, R., Torres, A., McClean, M. D., McKee, A. C., Cantu, R. C., Mez, J., Nowinski, C. J., Martin, B. M., Chaisson, C. E., ... Stern, R. A. (2017). Age of first exposure to American football and long-term neuropsychiatric and cognitive outcomes. *Translational Psychiatry*, 7(9). <https://doi.org/10.1038/TP.2017.197>
- Alosco, M. L., Mez, J., Tripodis, Y., Kiernan, P. T., Abdolmohammadi, B., Murphy, L., Kowall, N. W., Stein, T. D., Huber, B. R., Goldstein, L. E., Cantu, R. C., Katz, D. I., Chaisson, C. E., Martin, B., Solomon, T. M., McClean, M. D., Daneshvar, D. H., Nowinski, C. J., Stern, R. A., & McKee, A. C. (2018). Age of First Exposure to Tackle Football and Chronic Traumatic Encephalopathy. *Annals of Neurology*, 83(5), 886. <https://doi.org/10.1002/ANA.25245>
- Alosco, M. L., & Stern, R. A. (2019). Youth Exposure to Repetitive Head Impacts From Tackle Football and Long-term Neurologic Outcomes: A Review of the Literature, Knowledge Gaps and Future Directions, and Societal and Clinical Implications. *Seminars in Pediatric Neurology*, 30, 107–116. <https://doi.org/10.1016/j.SPEN.2019.03.016>
- Bieniek, K. F., Cairns, N. J., Crary, J. F., Dickson, D. W., Folkerth, R. D., Keene, C. D., Litvan, I., Perl, D. P., Stein, T. D., Vonsattel, J. P., Stewart, W., Dams-O'Connor, K., Gordon, W. A., Tripodis, Y., Alvarez, V. E., Mez, J., Alosco, M. L., McKee, A. C., Babcock, D., ... Koroshetz, W. (2021). The Second NINDS/NIBIB Consensus Meeting to Define Neuropathological Criteria for the Diagnosis of Chronic Traumatic Encephalopathy. *Journal of Neurology and Experimental Neurology*, 80(3), 210–219. <https://doi.org/10.1093/JNEN/NLAB001>
- Brett, B. L., Gardner, R. C., Godbout, J., Dams-O'Connor, K., & Keene, C. D. (2022). Traumatic Brain Injury and Risk of Neurodegenerative Disorder. *Biological Psychiatry*, 91(5), 498. <https://doi.org/10.1016/j.BIOPSYCH.2021.05.025>
- Cherry, J. D., Tripodis, Y., Alvarez, V. E., Huber, B., Kiernan, P. T., Daneshvar, D. H., Mez, J., Montenegro, P. H., Solomon, T. M., Alosco, M. L., Stern, R. A., McKee, A. C., & Stein, T. D. (2016). Microglial neuroinflammation contributes to tau accumulation in chronic traumatic encephalopathy. *Acta Neuropathologica Communications*, 4(1), 112. <https://doi.org/10.1186/S40478-016-0382-8>
- Corsellis, J. A. N., Bruton, C. J., & Freeman-Browne, D. (1973). The aftermath of boxing. *Psychological Medicine*, 3(3), 270–303. <https://doi.org/10.1017/S0033291700049588>
- Critchley, M. (1949). Punch-drunk syndromes: the chronic traumatic encephalopathy of boxers. Hommage a Clovis Vincent, 131–141.
- Goldstein, L. E., Fisher, A. M., Tagge, C. A., Zhang, X. L., Velisek, L., Sullivan, J. A., Upreti, C., Kracht, J. M., Ericsson, M., Wojnarowicz, M. W., Goletiani, C. J., Maglakelidze, G. M., Casey, N., Moncaster, J. A., Minaeva, O., Moir, R. D., Nowinski, C. J., Stern, R. A., Cantu, R. C., ... McKee, A. C. (2012). Chronic Traumatic Encephalopathy in Blast-Exposed Military Veterans and a Blast Neurotrauma Mouse Model. *Science Translational Medicine*, 4(134), 134ra60. <https://doi.org/10.1126/SCITRANSLMED.3003716>
- Hof, P. R., Bouras, C., Buée, L., Delacourte, A., Perl, D. P., & Morrison, J. H. (1992). Differential distribution of neurofibrillary tangles in the cerebral cortex of dementia pugilistica and Alzheimer's disease cases. *Acta Neuropathologica*, 85(1), 23–30. <https://doi.org/10.1007/BF00304630>
- Iverson, G. L., Kissinger-Knox, A., Huebschmann, N. A., Castellani, R. J., & Gardner, A. J. (2023). A narrative review of psychiatric features of traumatic encephalopathy syndrome as conceptualized in the 20th century. *Frontiers in Neurology*, 14. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2023.1214814/FULL>
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., ... Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. In *Alzheimer's and Dementia* (Vol. 14, Issue 4, pp. 535–562). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Katz, D. I., Bernick, C., Dodick, D. W., Mez, J., Mariani, M. L., Adler, C. H., Alosco, M. L., Balcer, L. J., Banks, S. J., Barr, W. B., Brody, D. L., Cantu, R. C., Dams-O'Connor, K., Geda, Y. E., Jordan, B. D., McAllister, T. W., Peskind, E. R., Petersen, R. C., Wethe, J. V., ... Stern, R. A. (2021). National Institute of Neurological Disorders and Stroke Consensus Diagnostic Criteria for Traumatic Encephalopathy Syndrome Embracing the Unknown in the Diagnosis of Traumatic Encephalopathy Syndrome. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011850>
- Kelly, J. P., Priemer, D. S., Perl, D. P., & Filley, C. M. (2023). Sports Concussion and Chronic Traumatic Encephalopathy: Finding a Path Forward. *Annals of Neurology*, 93(2), 222–225. <https://doi.org/10.1002/ANA.26566>
- LeClair, J., Weuve, J., Fox, M. P., Mez, J., Alosco, M. L., Nowinski, C., McKee, A., & Tripodis, Y. (2022). Relationship Between Level of American Football Playing and Diagnosis of Chronic Traumatic Encephalopathy in a Selection Bias Analysis. *American Journal of Epidemiology*, 191(8), 1429. <https://doi.org/10.1093/AJE/KWAC075>
- Martland, H. S. (1928). PUNCH DRUNK. *Journal of the American Medical Association*, 91(15), 1103–1107. <https://doi.org/10.1001/JAMA.1928.02700150029009>
- McKee, A. C., Abdolmohammadi, B., & Stein, T. D. (2018). The neuropathology of chronic traumatic encephalopathy. *Handbook of Clinical Neurology*, 158, 297–307. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63954-7.00028-8>
- McKee, A. C., Alosco, M. L., & Huber, B. R. (2016). Repetitive Head Impacts and Chronic Traumatic Encephalopathy. In *Neurosurgery Clinics of North America* (Vol. 27, Issue 4, pp. 529–535). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2016.05.009>
- McKee, A. C., Cairns, N. J., Dickson, D. W., Folkerth, R. D., Dirk Keene, C., Litvan, I., Perl, D. P., Stein, T. D., Vonsattel, J. P., Stewart, W., Tripodis, Y., Crary, J. F., Bieniek, K. F., Dams-O'Connor, K., Alvarez, V. E., & Gordon, W. A. (2016). The first NINDS/NIBIB consensus meeting to define neuropathological criteria for the diagnosis of chronic traumatic encephalopathy. *Acta Neuropathologica*, 131(1), 75–86. <https://doi.org/10.1007/S00401-015-1515-7>
- McKee, A. C., Cantu, R. C., Nowinski, C. J., Hedley-Whyte, E. T., Gavett, B. E., Budson, A. E., Santini, V. E., Lee, H. S., Kubilus, C. A., & Stern, R. A. (2009). Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. *Journal of Neurology and Experimental Neurology*, 68(7), 709–735. <https://doi.org/10.1097/NEN.0B013E3181A9D503>
- McKee, A. C., Stein, T. D., Huber, B. R., Crary, J. F., Bieniek, K., Dickson, D., Alvarez, V. E., Cherry, J. D., Farrell, K., Butler, M., Uretsky, M., Abdolmohammadi, B., Alosco, M. L., Tripodis, Y., Mez, J., & Daneshvar, D. H. (2023). Chronic traumatic encephalopathy (CTE): criteria for neuropathological diagnosis and relationship to repetitive head impacts. *Acta Neuropathologica*, 145(4), 371–394. <https://doi.org/10.1007/S00401-023-02540-W>

- McKee, A. C., Stein, T. D., Nowinski, C. J., Stern, R. A., Daneshvar, D. H., Alvarez, V. E., Lee, H. S., Hall, G., Wojtowicz, S. M., Baugh, C. M., Riley, D. O., Kubilus, C. A., Cormier, K. A., Jacobs, M. A., Martin, B. R., Abraham, C. R., Ikezu, T., Reichard, R. R., Wolozin, B. L., ... Cantu, R. C. (2013). The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain: A Journal of Neurology*, 136(Pt 1), 43–64. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWS307>
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Mez, J., Alosco, M. L., Daneshvar, D. H., Saltiel, N., Baucom, Z., Abdolmohammadi, B., Uretsky, M., Nicks, R., Martin, B. M., Palmisano, J. N., Nowinski, C. J., Montenigro, P., Solomon, T. M., Mahar, I., Cherry, J. D., Alvarez, V. E., Dwyer, B., Goldstein, L. E., Katz, D. I., ... McKee, A. C. (2021). Validity of the 2014 traumatic encephalopathy syndrome criteria for CTE pathology. *Alzheimer's & Dementia*, 17(10), 1709. <https://doi.org/10.1002/ALZ.12338>
- Mez, J., Daneshvar, D. H., Abdolmohammadi, B., Chua, A. S., Alosco, M. L., Kiernan, P. T., Evers, L., Marshall, L., Martin, B. M., Palmisano, J. N., Nowinski, C. J., Mahar, I., Cherry, J. D., Alvarez, V. E., Dwyer, B., Huber, B. R., Stein, T. D., Goldstein, L. E., Katz, D. I., ... McKee, A. C. (2020). Duration of American Football Play and Chronic Traumatic Encephalopathy. *Annals of Neurology*, 87(1), 116. <https://doi.org/10.1002/ANA.25611>
- Mez, J., Solomon, T. M., Daneshvar, D. H., Murphy, L., Kiernan, P. T., Montenigro, P. H., Kriegel, J., Abdolmohammadi, B., Fry, B., Babcock, K. J., Adams, J. W., Bourlas, A. P., Papadopoulos, Z., McHale, L., Ardaugh, B. M., Martin, B. R., Dixon, D., Nowinski, C. J., Chaisson, C., ... McKee, A. C. (2015). Assessing clinicopathological correlation in chronic traumatic encephalopathy: Rationale and methods for the UNITE study. *Alzheimer's Research and Therapy*, 7(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/S13195-015-0148-8/FIGURES/4>
- Mielke, M. M., Ransom, J. E., Mandrekar, J., Turcano, P., Savica, R., & Brown, A. W. (2022). Traumatic Brain Injury and Risk of Alzheimer's Disease and Related Dementias in the Population. *Journal of Alzheimer's Disease*, 88(3), 1049–1059. <https://doi.org/10.3233/JAD-220159>
- Montenigro, P. H., Baugh, C. M., Daneshvar, D. H., Mez, J., Budson, A. E., Au, R., Katz, D. I., Cantu, R. C., & Stern, R. A. (2014). Clinical subtypes of chronic traumatic encephalopathy: literature review and proposed research diagnostic criteria for traumatic encephalopathy syndrome. <https://doi.org/10.1186/s13195-014-0068-z>
- Morris, J. C. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*, 43, 2412–2414. <https://doi.org/10.1212/WNL.43.11.2412-a>
- Omalu, B. I., DeKosky, S. T., Minster, R. L., Kamboh, M. I., Hamilton, R. L., & Wecht, C. H. (2005). Chronic traumatic encephalopathy in a National Football League player. *Neurosurgery*, 57(1), 128–133. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000163407.92769.ED>
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome [published erratum appears in Arch Neurol 1999 Jun;56(6):760]. *Archives of Neurology*, 56, 303–308. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
- Phelps, A., Mez, J., Stern, R. A., & Alosco, M. L. (2020). Risk Factors for Chronic Traumatic Encephalopathy: A Proposed Framework. *Seminars in Neurology*, 40(4), 439–449. <https://doi.org/10.1055/S-0040-1713633>
- Russo, G., Russo, M. J. M. J., Buyatti, D., Chrem, P., Bagnati, P., Suarez, M. F. M. F., Campos, J., Cohen, G., Amengual, A., Allegri, R. F. R. F., & Knopman, D. S. D. S. (2014). Utility of the Spanish version of the FTLT-modified CDR in the diagnosis and staging in frontotemporal lobar degeneration. *Journal of the Neurological Sciences*, 344(1–2), 63–68. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.06.024>
- Schultz, V., Stern, R. A., Tripodis, Y., Stamm, J., Wrobel, P., Lepage, C., Weir, I., Guenette, J. P., Chua, A., Alosco, M. L., Baugh, C. M., Fritts, N. G., Martin, B. M., Chaisson, C. E., Coleman, M. J., Lin, A. P., Pasternak, O., Shenton, M. E., & Koerte, I. K. (2018). Age at First Exposure to Repetitive Head Impacts Is Associated with Smaller Thalamic Volumes in Former Professional American Football Players. *Journal of Neurotrauma*, 35(2), 278. <https://doi.org/10.1089/NEU.2017.5145>
- Stamm, J. M., Bourlas, A. P., Baugh, C. M., Fritts, N. G., Daneshvar, D. H., Martin, B. M., McClean, M. D., Tripodis, Y., & Stern, R. A. (2015). Age of first exposure to football and later-life cognitive impairment in former NFL players. *Neurology*, 84(11), 1114. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001358>
- Stamm, J. M., Koerte, I. K., Muehlmann, M., Pasternak, O., Bourlas, A. P., Baugh, C. M., Giwerc, M. Y., Zhu, A., Coleman, M. J., Bouix, S., Fritts, N. G., Martin, B. M., Chaisson, C., McClean, M. D., Lin, A. P., Cantu, R. C., Tripodis, Y., Stern, R. A., & Shenton, M. E. (2015). Age at First Exposure to Football Is Associated with Altered Corpus Callosum White Matter Microstructure in Former Professional Football Players. *Journal of Neurotrauma*, 32(22), 1768. <https://doi.org/10.1089/NEU.2014.3822>
- Stewart, W., Buckland, M. E., Abdolmohammadi, B., Andrew, •, Affleck, J., Alvarez, V. E., Gilchrist, S., Huber, B. R., Lee, • Edward B, Donald, •, Lyall, M., Christopher, •, Nowinski, J., Russell, E. R., Stein, T. D., Suter, C. M., & Mckee, A. C. (2023). Risk of chronic traumatic encephalopathy in rugby union is associated with length of playing career. *Acta Neuropathologica*, 146, 829–832. <https://doi.org/10.1007/s00401-023-02644-3>