

Encefalopatía traumática crónica, definición, diagnóstico y prevención. Revisión de la literatura

Chronic traumatic encephalopathy, definition, diagnosis and prevention. Review of literature

Ana Arellano A.¹, Mariaconsuelo Ramos S.¹, Esteban Jaña B.¹, Tomás Velozo D.¹, Rodolfo Muñoz G.², Félix Orellana C.², Ariel Varela H.², Patricio Herrera A.², Claudio Martínez T.², Reinaldo Torres A.², Luis Lamus A.²

¹ Internos de Medicina Hospital Regional de Talca. Maule. Chile.

² Especialistas en Neurocirugía. Departamento de Neurocirugía. Hospital Regional de Talca. Maule. Chile.
Instituciones participantes: Hospital Regional de Talca. Maule. Chile.

Rev. Chil. Neurocirugía 43: 69-73, 2017

Resumen

La encefalopatía traumática crónica (ETC) es una enfermedad neurodegenerativa que se produce como consecuencia de traumatismos cerebrales repetitivos; concusiones, que son un síndrome clínico que se caracteriza por una alteración de la función cerebral⁵. Una concusión, bajo su estricta definición, no debiese causar cambios estructurales en el cerebro por lo que no sería visible a través de imágenes, sí existen cambios a nivel microscópicos, bioquímicos y biomecánicos¹. La mayoría de los pacientes tienen completa resolución de sus síntomas dentro de 10 días (90%), pero existe un pequeño porcentaje que persiste con estos⁸, pudiendo presentarse como un síndrome postconcusional, síndrome de segundo impacto o una encefalopatía traumática crónica³. La ETC se caracteriza por la acumulación de prot-tau hiperfosforilada en neuronas y astrocitos². Estas se van a presentar en forma de ovillos o hilos neurofibrilares. En etapas iniciales las encontraremos de forma focalizada en la corteza frontal y en las formas más severas su distribución será más generalizada, distribuyéndose en la mayoría de las regiones del cerebro⁹. Su diagnóstico se realiza a través de histopatología, por lo que hasta el momento sólo se ha logrado post-mortem. Se está trabajando en nuevas tecnologías asociadas a biomarcadores y PET para lograr un diagnóstico pre-mortem. El mayor énfasis en el manejo de esta taupatía es la prevención y adecuado manejo de las concusiones.

Palabras clave: Conmoción cerebral, Encefalopatía traumática crónica, p-tau.

Abstract

Chronic Traumatic Encephalopathy (CTE) is a neurodegenerative disease which is produced as a consequence of repeated brain trauma: concussions, which are a clinical syndrome characterized by an alteration in brain functions⁵. A concussion, under strict definition, should not cause structural changes to the brain. Therefore, it would not be possible to see through images if there were changes at a microscopic, biochemical level¹. Most patients see their symptoms completely resolved within 10 days (90%), but there is a small percentage which persists⁸, and these might cause a post-concussional syndrome, second impact syndrome of chronic traumatic encephalopathy³. CTE is characterized by the accumulation of hyper-phosphorylated Tau protein in neurons and astrocytes². These appear in the form of neurofibrillary tangles. During the initial stages they are focalized in the frontal cortex and, in more severe cases, their distribution is more generalized, spreading through the majority of the regions in the brain⁹. Its diagnosis is done through histopathology. Thus, it has only been possible to do post mortem. New technologies associated with bio-markers and PET are being worked on to achieve a pre-mortem diagnosis. The greatest emphasis in the handling of this tauopathy lies in the prevention and the adequate handling of concussions.

Key words: Brain concussion, Chronic traumatic encephalopathy, p-tau.

Introducción

Existe a lo largo de la literatura gran diversidad de descripciones y definiciones respecto al deterioro neurológico progresivo producto de lesiones traumáticas reiteradas en SNC.

Históricamente los primeros casos reportados correspondieron a boxeadores retirados, en los cuales se observaron una serie de síntomas y signos que englobaban aspectos neurológicos, cognitivos y conductuales.

El primer reporte data de 1928, por Harrison Martland^{1,2,7} quien describe el síndrome de "Punch-drunk"¹ caracterizado por temblores, alteraciones del equilibrio, signos de afectación piramidal, y déficit cognitivos^{1,7}.

En los años posteriores diversos autores proponen nuevas denominaciones para este síndrome, con reportes de casos que aportaron nuevos aspectos, tales como el compromiso conductual reportado en dichos pacientes^{1,2,7}.

Por su parte el concepto de "Encefalopatía Traumática Crónica" fue acuñado por primera vez en 1949 por Critchley M.², quien describe su experiencia con 21 boxeadores, la latencia entre el inicio del boxeo y la aparición de síntomas, y propone el concepto de una entidad patológica progresiva⁴. Posteriormente en 1957, el mismo autor en su artículo "*Medical aspects of boxing, particularly from a neurological standpoint*" vuelve a plantear la necesidad de una denominación clínica a este síndrome. También, describe en base a su experiencia acumulada con 69 casos, las características clínicas centrales y comunes a la gran mayoría de los pacientes, siendo estas, labilidad emocional, alteraciones de memoria, cambios de humor, existencia de síntomas piramidales o extrapiramidales y cerebelosos⁴.

Desde entonces y hasta la década de los 90' los casos estudiados se centran en el área del boxeo, siendo en 1990 reportado el primer diagnóstico histopatológico de ETC en una mujer no boxeadora, quien había sufrido maltrato físico reiterado, desarrollando en años posteriores cuadro de demencia compatible clínica e histopatológicamente con los casos reportados durante décadas en boxeadores⁷.

Posteriormente en el año 2005 Omalu et al., reportan el caso de un jugador de football profesional que habría presentado síntomas de deterioro cognitivo, trastorno del estado de ánimo y sínto-

mas parkinsonianos, en cuyo análisis postmortem, se encuentran hallazgos neuropatológicos altamente concordantes con ETC¹².

En la actualidad ha aumentado el interés a nivel profesional y en la población general, por la relación entre la práctica de ciertos deportes de contacto y su implicancia en el desarrollo de lesiones neurológicas¹². Como se ha descrito, se ha comprobado el desarrollo de un deterioro característico en pacientes con antecedentes de traumas leves repetitivos en la cabeza, tales como deportes de contacto, veteranos de guerra, violencia y/o abuso físico reiterado. Las características clínicas, neuropatológicas, diagnóstico y prevención, serán abordadas en esta revisión bibliográfica.

Definiciones y Espectro de la Enfermedad

Como se puede dilucidar de lo señalado en la evolución histórica del concepto de encefalopatía traumática crónica, su definición actual difiere en gran medida de lo descrito a inicios del siglo XX. Si bien los hallazgos neuropatológicos han permitido establecer patrones comunes concordantes con la entidad clínica de ETC, para su comprensión es necesario establecer ciertas definiciones atinentes al espectro de esta entidad patológica:

- **Conclusión:** reconocida por diversos autores y por el Consenso de Zurich 2012^{1,2}, como un síndrome clínico de etiología traumática, producto de la transmisión de la fuerza a la cabeza¹, con una disfunción neurológica rápida, transitoria y resolución espontánea². Caracterizada por la ausencia de lesiones o anomalías objetivables en pruebas de imagen cerebral^{1,2}. Sus manifestaciones clínicas comunes son mareos, náuseas, alteración de memoria a corto plazo, cefalea^{1,2,5}. Se describe que en general el nivel de conciencia no se ve afectado¹, aunque podría considerarse su afectación por un período breve². Su diagnóstico es clínico y se basa tanto en el mecanismo de la lesión, los síntomas característicos y la ausencia de lesiones estructurales¹.
- **Síndrome Postconcusional:** entidad clínica definida por la persistencia de síntomas que duran más de 1 mes y al menos 3 meses^{1,2} posterior a una

concusión. A los síntomas típicos ya mencionados, se asocian síntomas de la esfera emocional tales como humor depresivo, ansiedad, irritabilidad, labilidad^{1,2}. Al igual que en la concusión, no se observan lesiones estructurales en pruebas de imagen² y se describe que su presentación se asocia a la existencia de concusiones previas reiteradas¹.

- **Encefalopatía traumática crónica:** actualmente reconocida como un cuadro de tipo neurodegenerativo asociado y/o atribuible a la exposición de reiterados traumas leves y/o concusiones a nivel de cerebro^{1,2,9}. Caracterizada por hallazgos neuropatológicos y clínicos comunes, sin embargo, no patognomónicos de esta enfermedad^{2,8} lo cual dificulta su diagnóstico. Entre ellos se han descrito históricamente, alteraciones de tipo motoras, cognitivas, conductuales, anímicas.

Si bien se podría interpretar que la relación entre concusiones reiteradas y el desarrollo de la ETC, es lineal o de tipo causa-efecto, no existen aún estudios que hayan logrado dilucidar el tipo de causalidad que los traumas leves reiterados ejercen en el desarrollo de la ETC^{1,2}. De este modo en todos los casos estudiados y confirmados con hallazgos neuropatológicos existe el antecedente de traumas repetitivos (ej. Boxeadores, jugadores de football) sin embargo, aún existe la interrogante respecto a cuál es el rol real del trauma en su desarrollo. Recientemente Tarazi et al, en su puesta al día respecto a la "Encefalopatía traumática crónica y trastornos del movimiento", describen diferencias entre la ETC y la Demencia Pugilística (trastorno neurodegenerativo del boxeador)¹ destacando por ejemplo diferencias en la historia natural de progresión de síntomas, mecanismo de la injuria traumática, aspectos macro y micropatológicos, incluso en las manifestaciones clínicas. Lo anterior apoya la interrogante que existe del rol del trauma en el desarrollo de esta enfermedad, sobre todo si se considera que, como bien se describió en la reseña histórica, ambas entidades (ETC-DP) se consideraban sinónimos.

Formas de presentación

Respecto a las manifestaciones clí-

nicas de la ETC, múltiples estudios describen aquellos signos y síntomas denominados clásicos de esta entidad. Éstos, se basan en los diversos casos reportados por la literatura internacional.

Montenigro y colaboradores², en su revisión del año 2014 en relación a los Subtipos Clínicos de la ETC, menciona que los síntomas clínicos centrales se encuentran en cuatro categorías: Alteraciones de comportamiento, Alteraciones del estado de ánimo, Alteraciones cognitivas, y Alteraciones motoras. Cada una de estas contempla una serie de síntomas y signos que se describen a continuación:

1. En la esfera del *comportamiento* se observa la aparición de agresividad, pérdida de control de impulsos, cambios en la personalidad, violencia física y verbal, comportamiento desinhibido, desadecuación social, ideas paranoides y psicosis^{1,2}.
2. En la esfera *anímica*, se describen síntomas ansiosos y depresivos, ideas suicidas, apatía, síntomas bipolaridad e irritabilidad^{1,2}.
3. En la esfera *cognitiva*, se encuentran síntomas demenciales, disminución en la atención y concentración, disgrafía, alogia, dificultades visuo-espaciales y deterioro de la inteligencia^{1,2}.
4. En la esfera *motriz* destaca parkinsonismo, disartría, ataxia, espasticidad y atrofia muscular^{1,2}.

Dentro de las características de este cuadro clínico destaca su *carácter progresivo*² sobre todo en relación a las alteraciones cognitivas.

También se describe la existencia de un período de latencia entre la exposición al trauma repetitivo y la expresión clínica de la enfermedad^{1,2}, que varía entre los distintos casos reportados, manifestándose los síntomas iniciales aproximadamente entre los 35-45 años².

En relación al inicio de la sintomatología destaca la aparición de trastornos anímicos y/o conductuales en 28% de los casos reportados, deterioro cognitivo único en el 32% y síntomas de inicio mixto (anímico, conductual y cognitivo) en el 40%^{2,3}.

En la misma revisión de Montenigro y colaboradores², el autor menciona que en el último tiempo se han publicado trabajos en los que se describen diferencias respecto a las características

clínicas existentes entre boxeadores vs otros atletas (ej. Jugadores football americano), destacando el predominio de síntomas motores en los primeros vs síntomas conductuales, anímicos y cognitivos en los segundos.

Por otro lado, cabe destacar la evidente superposición entre los síntomas de la encefalopatía traumática crónica y otras enfermedades neurodegenerativas, tales como como enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal^{1,6,7,9}. Lo anterior engloba tanto características clínicas como histopatológicas, lo cual ha sido y continúa siendo una de las mayores dificultades para lograr un diagnóstico etiológico certero ya sea pre o postmortem.

Diagnóstico

Como ya se ha comentado, la ETC viene a ser una degeneración gradual de las funciones cerebrales. Los síntomas se presentaron de forma lenta y progresiva, como alteraciones de memoria, concentración, desorientación, confusión, etc.

El diagnóstico clínico es difícil, no lográndose un diagnóstico de "certeza". Tampoco podemos realizarlo a través de imágenes convencionales. Hasta el momento el único diagnóstico es histopatológico post-mortem a través de la identificación de proteína tau en su disposición característica para CTE.

Se está trabajando actualmente en el uso de biomarcadores en técnicas imagenológicas para lograr un diagnóstico de certeza. En el 2015, Barrio et al, utilizó [F-18] -FDDNP PET para estudiar CTE, el perfil de imágenes en casos de sospecha de CTE fue consecuente con la distribución tau observada en autopsias en sujetos con antecedentes de lesión cerebral traumática leve y diagnóstico confirmado la autopsia del CTE¹¹.

Neuropatología

El diagnóstico de certeza de CTE es a través del examen neuropatológico de tejido cerebral, aunque no está indicada su realización antemortem. Los cambios en la estructura cerebral que se han encontrado a lo largo del tiempo son tanto a nivel micro como macroscópico³.

A nivel macroscópico, según Tarazi et

al, en general se produce una atrofia de la corteza cerebral, cuerpos mamilares y tálamo, cavum del septum pelucidum, dilatación de los ventrículos, palidez del locus coeruleus y sustancia nigra¹. Estos cambios se harán más evidentes a medida que la enfermedad progresa. En etapas iniciales de CTE encontraremos cambios mínimos, como lo describe Mckee et al, principalmente a nivel de cavum del septum pelucidum y una leve ampliación de los cuernos frontales y temporales de los ventrículos laterales. Espacios prominentes perivasculares en la sustancia blanca en el lóbulo temporal⁷.

En etapas más avanzadas, según Mckee et al, la atrofia cerebral es mayor y predominante en lóbulo frontal y temporales, se exacerba la ampliación de los ventrículos laterales y tercer ventrículos, fenestraciones en el septum, atrofia del tálamo, hipotálamo y cuerpos mamilares, adelgazamiento del istmo del cuerpo caloso, despigmentación del locus coeruleus y sustancia nigra.

El estudio microscópico de la enfermedad se basa en la búsqueda de depósitos de la proteína p-tau como ovillo neurofibrilares e hilos neurofibrilares en la corteza cerebral que generalmente se encuentra en torno a pequeños vasos sanguíneos en el fondo de los surcos⁷.

En el estadio I de CTE, se encuentran cambios focales, principalmente ovillos neurofibrilares y neuritas neuropilo perivasculares, principalmente en las profundidades de los surcos, predominantemente en la corteza frontal superior y dorsolateral⁹, aunque también se han descritos en la corteza de surcos del frontal, temporal, insular, septal y parietal o dispersos por toda la corteza adyacente⁷.

En estadio II, los focos perivasculares de ovillos neurofibrilares de p-tau y neuritas se hacen múltiples en lóbulo frontal, temporal, parietal e insular, en las profundidades de la corteza, también el locus coeruleus y sustancia innominada. Los ovillos neurofibrilares también se encuentran en las capas cerebrales adyacentes a los focos de mayor actividad, siendo más numerosos en las capas corticales superficiales, como los describe Mckee et al⁷. En hipotálamo, hipocampo, corteza entorrinal, tálamo, sustancia nigra y núcleos del rafe medio del cerebro se encontraron ovillos neurofibrilares p-tau en bajas densidades⁹.

En etapa III, Se produce un aumento de los ovillos neurofibrilares, se encuentran en toda la región frontal superior, frontal dorsolateral, inferior orbital, septal, insular, polo temporal, medio superior y cortezas parietales y temporales inferiores, en el hipocampo, corteza entorrinal, la amígdala, núcleo basal de Meynert y locus coeruleus. Son frecuentes también en bulbos olfatorios, hipotálamo, cuerpos mamilares, sustancia negra y dorsal y los núcleos de rafe medio. Se produce una pérdida aconal severa en la sustancia blanca subcortical principalmente frontal y temporal. Se encontró TDP-43 neuritas inmunorreactivas en la corteza cerebral, lóbulo temporal medial o tronco cerebral de la mayoría de los casos⁹.

En etapa IV, Según Mckee, Se produce una pérdida de mielina, astrocitosis de la sustancia blanca y la pérdida neuronal en la corteza cerebral, hipocampo y sustancia negra. Los depósitos de P-tau se encuentran por todo el cerebro, tronco cerebral, cerebelo y en algunos casos incluso en medula espinal. Corteza visual primaria se mantuvo indemne en los estudios que se han llevado a cabo. Depósitos de TDP-43 se encuentran dispersos de forma generalizada⁷.

TDP 43 es una proteína de regulación del metabolismo del ARN, cuya desregulación sería la base de las taupatías, siendo causantes de la hiperfosforilación, resistencia fosfatasa tau y depósitos intracelulares de Tau⁷.

Respecto a las placas beta-amiloides (AB), no son elementos patognomónicos de la enfermedad pero se asocia a mayor gravedad. Sólo se reconoce que los depósitos de estas se producen a edades más tempranas que en la población normal⁷.

Estas IV etapas muy bien definidas por Mckee, han sido fuente de controversia, pues otro grupo de estudio, liderado por Omalu, proponen también 4 fenotipos, pero no se caracterizan por progresar de una etapa a otra claramente, sino que se diferencian en cuanto a la distribución de NFT, NT y placas amiloides⁸.

En el 2015, ante estos hallazgos que diferían claramente, se decidió realizar la primera conferencia de consenso para definir criterios diagnósticos neuropatológicos de CTE, donde se llegó a la conclusión que la lesión que distingue a CTE de otras taupatías es su distribución; "acumulación perivascular

anormal de tau en neuronas, astrocitos, y procesos celulares en un patrón irregular en las profundidades de los surcos corticales"¹⁰.

Investigaciones Futuras y Aspectos por Resolver

Como se ha descrito a lo largo de esta revisión y según lo reportado en la literatura internacional, se establece que la Encefalopatía Traumática Crónica constituye una entidad patológica que en la actualidad sigue estando en etapas de investigación. A pesar de ser descrita desde inicios del siglo XX y las diversas series de casos reportados, sigue constituyendo una entidad cuyos criterios diagnósticos y manifestaciones clínicas no se han logrado unificar. Montenegro et al.², en su revisión de 2016 en la cual describe ampliamente aspectos clínicos de la entidad, planeta que la ETC constituye un diagnóstico neuropatológico y no clínico, por lo cual sería más apropiado hablar de "Síndrome de Encefalopatía Traumática". Siguiendo la misma línea los autores proponen la clasificación de ETC con 3 categorías "Probable, Posible, Improbable", según si los casos cumplen o no con manifestaciones sindromáticas típicas y la presencia de algún biomarcador potencial². Sin embargo, los autores son cautelosos y reconocen que los criterios diagnósticos actuales continúan siendo neuropatológicos y postmortem, y además los biomarcadores se encuentran todos en etapas de investigación inicial, por lo que a pesar de incorporar la denominación de "Síndrome" a la entidad clínica sigue estando dentro de los "criterios de investigación" por lo que los objetivos a futuros deben enfocarse en "criterios clínicos" y dilucidar con mayor claridad la relación clínico-patológica^{1,2}.

Como ya se ha expuesto, el diagnóstico de la ETC se basa hasta el día hoy en criterios netamente neuropatológicos (postmortem) que "confirman" de cierto modo el conjunto sindromático que se establece de forma retrospectiva (en la mayoría de los casos reportados). Es por lo anterior que otro de los objetivos actuales se centra en la investigación de biomarcadores potenciales capaces de lograr una aproximación diagnóstica in vivo de la enfermedad^{2,7}. Entre ellos destacan:

1. P-Tau elevada en el líquido cefalo-

raquídeo².

2. Neuroimágenes negativas para B-amieloides (por ejemplo PET), debido a que su presencia se correlacionarían más con Enfermedad de Alzheimer².
3. Neuroimágenes positivas para Tau, principalmente PET ligado al filamento helicoidal Tau, siendo esta una de las más prometedoras sobre todo si las imágenes se centran en las áreas típicamente afectadas, sin embargo sigue en etapas iniciales de investigación^{1,2}. En relación a esta técnica ligandos Tau-específicos como T-807 y T-808 serían útiles en la identificación de taupatía primaria, como la CTE⁷, con mayor utilidad si se combina con técnicas PET para confirmar/descartar presencia de B-amieloides, y plantear los diagnósticos diferenciales con enfermedad de Alzheimer^{2,7}.
4. Adelgazamiento y atrofia cortical, medidos con RNM, ambas poco específicas pero concordantes con procesos neurodegenerativos, por lo que serían considerados útiles en etapas iniciales del estudio².

Existen diversas interrogantes que aún no logran resolverse en torno a la ETC, tal como se ha descrito hace falta la estandarización de reales criterios diagnósticos clínico-patológicos, la real etiopatogenia en el desarrollo de esta Taupatía y la relación causal con la historia de traumatismos cerebrales/concusiones repetidas. También faltan estudios en relación a la existencia de otros factores de riesgo en el desarrollo de la enfermedad (edad, género, genética, factores ambientales, estrés, etc), los cuales no han sido abordados a cabalidad en los estudios descritos⁷.

Conclusión

La encefalopatía traumática crónica es una patología neurodegenerativa, cuyo manejo se remonta al diagnóstico de la conmoción cerebral y su correcto tratamiento, siendo la repetición de estos episodios la principal causa. En cuanto a su diagnóstico, se está avanzando en técnicas de imagen y biomarcadores capaces de detectar la proteína tau hiperfosforilada en su ubicación característica en la ETC, las investigaciones siguen este curso para lograr un diagnóstico antemortem. En nuestro país,

la práctica de deportes que con mayor frecuencia causan concusiones cerebrales no es tan masiva como en otros países pero no deja de ser importante el manejo adecuado, pues de todos modos afecta a un porcentaje no despreciable de la población. En nuestro

medio, la federación de Rugby de Chile informa en su circular de junio de 2016 las directrices para un correcto manejo que "World Rugby", institución que gobierna a las federaciones de rugby a nivel internacional, entrega sobre este tema en "World Rugby Concussion

Management" donde se plantea la realización del diagnóstico oportuno y un programa de retorno gradual al juego.

Recibido: 27 de diciembre de 2016
Aceptado: 27 de enero de 2017

Referencias

1. Apameh Tarazi CH. Chronic Traumatic Encephalopathy and. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2016; 16: 46.
2. Philip H Montenegro CM. Clinical subtypes of chronic traumatic encephalopathy: literature review and proposed research diagnostic criteria for traumatic encephalopathy syndrome. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2014; 6: 68.
3. Jonathan G, Hobbs JS. Sports-related concussions: diagnosis, complications, and current management strategies. *Neurosurg Focus*, 2016; (4): E5.
4. Critchle M. Medical aspects of boxing, particularly from a neurological-standpoint. *British Medical Journal*. 1957; 357-362.
5. Christopher C, Giza JS. Summary of evidence-based guideline update: Evaluation and management of concussion in sports. *American Academy of Neurology*. 2013; 2178.
6. Ann C, McKee MB, WS, Kubilus Daniel H, Daneshvar MA, Megan Wulff MPH. TDP-43 Proteinopathy and Motor Neuron Disease in Chronic Traumatic Encephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010; 69(9): 918-929.
7. Ann C, McKee TD. The Neuropathology of Chronic Traumatic Encephalopathy. *Brain Pathol*. 2015; 25(3): 350-364.
8. Vin Shen Ban CJ. The science and questions surrounding chronic traumatic encephalopathy. *Neurosurg Focus*. 2016; 40 (4): E15.
9. Ann C, McKee TDS, Kerry A Cormier, Matthew A Jacobs, Brett R, Carmela R Abraham, Tsuneya Ikezu, Robert Ross Reichard, Benjamin L. Wolozin, y otros. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain*. 2013; 136: 43-64.
10. Ann C, McKee CAP, Kristen Dams-O'Connor, Victor E Alvarez, Wayne A, Gordon, and the TBI/CTE group. The first NINDS/NIBIB consensus meeting to define neuropathological criteria for the diagnosis of chronic traumatic encephalopathy. *Acta Neuropathol*. 2016; 131: 75-86.
11. Jorge R. Barriola, GWPC Christopher C Gizac, Robert P Fitzsimmons, Bennet Omalu, Julian Bailes, and Vladimir Kepe. In vivo characterization of chronic traumatic encephalopathy using [F-18]FDDNP PET brain imaging. *PNAS*. 2015; E2039-E2047.
12. Omalu BI DS. Chronic traumatic encephalopathy in a National Football League player. *Neurosurgery*. 2005; 57(1): 128-134.

Correspondencia a:

Ana Arellano Alcántara
Villa Los Aromos 1257 San Javier. Maule, Chile.
Teléfono: +569 76931260
arellano.alcantara@gmail.com