



Universidad de Oviedo

**MÁSTER UNIVERSITARIO EN INVESTIGACIÓN EN
NEUROCIENCIAS**

CURSO 2023-2024



**BIOMARCADORES SALIVALES COMO MÉTODO
DE DIAGNÓSTICO PRECOZ EN LOS
TRAUMATISMOS CRANEOENCEFÁLICOS
DENTRO DEL ÁMBITO DEPORTIVO: UNA
REVISIÓN SISTEMÁTICA.**



SALIVARY BIOMARKERS AS A METHOD OF EARLY DIAGNOSIS IN SPORTS-
RELATED TRAUMATIC BRAIN INJURIES: A SYSTEMATIC REVIEW.

Trabajo teórico

Luis César Carazo Gutiérrez

Oviedo, julio de 2024

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
1.1 RESUMEN.....	3
1.2 ABSTRACT.....	3
2. INTRODUCCIÓN	4
2.1 LOS TRAUMATISMOS CRANEOENCEFÁLICOS EN EL DEPORTE	4
2.1.1 <i>Definición y clasificación</i>	4
2.1.2 <i>Epidemiología y etiopatogenia</i>	5
2.1.3 <i>Manifestaciones clínicas</i>	5
2.1.4 <i>La encefalopatía traumática crónica</i>	6
2.1.5 <i>Neuropatología</i>	6
2.2 DIAGNÓSTICO DE LOS TRAUMATISMOS CRANEOENCEFÁLICOS	7
2.2.1 <i>Pruebas de imagen</i>	7
2.2.2 <i>Escalas de evaluación</i>	7
2.2.3 <i>Biomarcadores en fluidos corporales</i>	7
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	10
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
4.1 DISEÑO DEL TRABAJO.....	10
4.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN	10
4.3 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	11
4.4 SELECCIÓN DE ARTÍCULOS Y EVALUACIÓN METODOLÓGICA	12
5. RESULTADOS.....	13
6. DISCUSIÓN	19
6.1 LIMITACIONES.....	21
7. CONCLUSIONES	22
7.1 FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	22
8. BIBLIOGRAFÍA	23
9. ANEXOS.....	26
9.1 ANEXO I. FIGURAS.....	26
9.2 ANEXO II. TABLAS	28

ÍNDICE DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

APP	Proteína precursora amiloidea
AUC	<i>Area under the curve</i> (área bajo la curva)
AVD	Actividades básicas de la vida diaria
CC	Conmoción cerebral
CCD	Conmoción cerebral deportiva
CISG	<i>Concussion in Sport Group</i>
EP	Elaboración propia
ECG	Escala de Coma de Glasgow
ETC	Encefalopatía traumática crónica
GFAP	Proteína ácida fibrilar glial
LCR	Líquido cefalorraquídeo
miARN	Micro-ARN o miR
MAP	Proteínas asociadas a microtúbulos
MMA	<i>Mixed martial arts</i> (artes marciales mixtas)
NF-L	<i>Neurofilament light chain</i> (cadena ligera de neurofilamentos)
NSE	Enolasa neuronal específica
PCR	Polymerase chain reaction (reacción en cadena de la polimerasa)
SCAT	<i>Sport Concussion Assessment Tool</i>
SCOAT	<i>Sport Concussion Office Assessment Tool</i>
SIS	<i>Second impact syndrome</i> (síndrome del segundo impacto)
SNC	Sistema nervioso central
SPC	Síndrome postconmocional
S100B	Proteína fijadora de calcio S100
TCE	Traumatismo craneoencefálico
TL	Longitud telomérica
Tto.	Tratamiento
UCH-L1	Ubiquitina carboxil-terminal hidrolasa L1

1. RESUMEN

1.1 RESUMEN

Los traumatismos craneoencefálicos representan una de las principales causas de discapacidad y muerte entre los deportistas. El diagnóstico de las conmociones cerebrales deportivas (CCD) es complejo debido a su variada clínica, donde las técnicas de neuroimagen convencionales no son eficaces. Los biomarcadores de fluidos son una herramienta objetiva, siendo los medibles en saliva una vía de investigación interesante por la facilidad y seguridad en la recolección de muestras. Mediante una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline, Scopus y Web of Science, se ha elaborado una revisión sistemática para conocer la precisión y aplicabilidad de esta técnica. Tras superar unos criterios de selección, se incluyeron siete artículos. Los estudios ofrecen resultados dispares según el biomarcador analizado. Los micro-ARN son candidatos fiables al demostrar una precisión similar en comparación a los biomarcadores séricos. Varias citocinas tienen un buen valor predictivo en el número de síntomas y su severidad. Una mayor actividad de ciertas proteínas y bajos niveles de cortisol también se han relacionado con las CCD, asociación que no fue significativa para la longitud telomérica. Se requieren futuras investigaciones que refinen y unifiquen los procedimientos actuales para desarrollar rápidos test diagnósticos que puedan utilizarse en evaluaciones a pie de campo.

PALABRAS CLAVE: Traumatismo craneoencefálico, conmoción cerebral deportiva, biomarcador salival.

1.2 ABSTRACT

Traumatic brain injuries represent one of the main causes of disability and death among athletes. Sports-related concussions (SRC) are difficult to diagnose due to their varied clinical manifestations, where conventional neuroimaging techniques are not effective. Fluid biomarkers are an objective tool, being those measurable in saliva an interesting research pathway because of the ease and safety of sample collection. Through a bibliographic research in Medline, Scopus and Web of Science databases, a systematic review was carried out to determine the accuracy and applicability of this technique. After passing certain selection criteria, seven articles were included. The studies offer different results depending on the biomarker analyzed. Micro-RNAs are reliable candidates demonstrating similar accuracy compared to serum biomarkers. Several cytokines have a good predictive value on the number of symptoms and their severity. Increased activity of certain proteins and low cortisol levels have also been related to SRC, an association that was not significant for telomere length. Future investigations are needed to refine and unify current procedures to develop rapid diagnostic tests that can be used in sideline assessments.

KEYWORDS: Traumatic brain injury, sports-related concussion, salivary biomarker.

Extensión del resumen: 200 palabras

Extensión del trabajo: 4.976 palabras

2. INTRODUCCIÓN

2.1 LOS TRAUMATISMOS CRANEOENCEFÁLICOS EN EL DEPORTE

La actividad física regular promueve importantes beneficios sobre la salud, previniendo la aparición de diferentes enfermedades cardiovasculares y algunos trastornos mentales, además de disminuir el riesgo de mortalidad en varias afecciones como la diabetes, los accidentes cerebrovasculares y distintos tipos de cáncer. No obstante, el deporte tanto aficionado como profesional no está exento de lesiones, donde los traumatismos craneoencefálicos (TCE) representan una de las principales causas de discapacidad y muerte para las personas que practican distintas disciplinas como el rugby, el ciclismo, la equitación, el fútbol americano o el boxeo.^{1,2}

2.1.1 Definición y clasificación

Alrededor del 80% de los TCE relacionados con el deporte son cuadros clínicos leves, también conocidos como conmociones cerebrales deportivas (CCD). En la «VI Conferencia Internacional sobre las CCD», estas se definieron como “una lesión cerebral traumática causada por un golpe directo en la cabeza, el cuello o el cuerpo que provoca la transmisión de una fuerza impulsiva al cerebro y que se produce en actividades deportivas y relacionadas con el ejercicio”.³ Cabe destacar que en función de su severidad los TCE se clasifican en leves, moderados y graves, atendiendo principalmente al estado de alerta del paciente, que es evaluado mediante la Escala de Coma de Glasgow (ECG), y el resto de complicaciones derivadas.⁴

Tabla 1. Clasificación de los TCE. **Fuente:** Capizzi et al., 2020.⁴

TCE	ECG (Primeras 24h.)	Pérdida de conciencia	Alteración de conciencia	Diagnóstico por imagen	Amnesia postraumática
LEVE	13 - 15	0 - 30 min.	Hasta 24h.	Normal	0 - 1 día
MODERADO	9 - 12	> 30 min. y < 24 h.	> 24 h.	Normal o alterado	> 1 día y < 7 días
GRAVE	3 - 8	> 24 h.	> 24 h.	Normal o alterado	> 7 días

Nota: Algunas instituciones utilizan el término «TCE leve con complicaciones» para los pacientes que cumplen los requisitos de la clasificación de TCE leve, a excepción del radiodiagnóstico, presentando alteraciones como un hematoma subdural o una fractura de cráneo deprimida.

2.1.2 Epidemiología y etiopatogenia

En España, la incidencia de los TCE es de 47,3 por cada 100.000 habitantes al año, donde tres de cada cuatro pacientes son hombres de edades comprendidas entre los 15 y los 30 años. Algunas de las principales causas son accidentes durante la infancia, caídas en mayores de 65 años, accidentes de tráfico y por supuesto la práctica deportiva, representando un 70% de las hospitalizaciones relacionadas con el deporte. Los TCE que se dan en este ámbito son aproximadamente un 20% del total, donde las conmociones cerebrales (CC) suponen una de cada diez lesiones deportivas, con una incidencia hospitalaria que varía entre 3,5 y 31,5 por cada 100.000 deportistas al año. Algunas fuentes señalan que más de la mitad ocurren en niños y adolescentes, destacando que existe un mayor riesgo y prevalencia en mujeres.^{2,5,6}

2.1.3 Manifestaciones clínicas

La clínica de las CC es heterogénea y cuenta con una amplia variedad de signos y síntomas como déficits motores y cognitivos, incluyendo la pérdida de conciencia entre un 8% y un 20% de los casos. Estos pueden manifestarse inmediatamente después o tras varias horas del impacto, cuadro clínico que se conoce como síndrome postconmocional (SPC) cuando persiste durante más de cuatro semanas. Aunque la mayoría de las CCD mejoran con el reposo y más del 90% de los atletas se recuperan completamente, todas ellas deben ser consideradas de forma seria ya que se tratan de alteraciones del sistema nervioso central (SNC) que causan una pérdida temporal de la función cerebral.^{2,7}

Tabla 2. Posibles manifestaciones clínicas de un TCE. **Fuente:** Elaboración propia (EP).

ALTERACIONES	SIGNOS Y SÍNTOMAS
Motoras	Nistagmo y otros signos oculomotores, falta de coordinación, alteraciones del equilibrio, vómitos, postura tónica o rigidez muscular y crisis convulsivas.
Sensoriales	Cefalea o dolor cervical, visión borrosa, mayor sensibilidad a la luz y al ruido, mareo y náuseas, alteración de reflejos, fatiga y problemas de comprensión.
Cognitivas	Pérdida de conciencia, confusión, desorientación en tiempo, espacio y persona, mala concentración, dificultad en el habla y alteraciones de la memoria.
Neuropsiquiátricas	Irritabilidad, excitación emocional, tristeza, nerviosismo, alteraciones en el comportamiento, ansiedad y angustia.
Trastornos del sueño	Alteraciones del ritmo circadiano, somnolencia durante periodos de vigilia o actividad, insomnio y bruxismo.

2.1.4 La encefalopatía traumática crónica

En 1928, el Dr. Harrison Martlan describió por primera vez el “*punch-drunk syndrome*” tras estudiar más de trescientas autopsias de hemorragias cerebrales de origen traumático. En varias pudo observar que no existían otros signos de lesión cortical, estableciendo así una conexión entre estas microhemorragias y los boxeadores más castigados por TCE de repetición, afirmando que se daba una gliosis de reemplazo que explicaba los síntomas neurológicos de las CC.⁸ Actualmente, la patología neurodegenerativa desarrollada por deportistas expuestos a impactos repetitivos en la cabeza se conoce como encefalopatía traumática crónica (ETC). Sin embargo, esta no puede ser diagnosticada de forma concluyente en vida ya que es detectada mediante un examen neuropatológico tras el fallecimiento de la persona, por lo que sería más correcto hablar del síndrome clínico asociado a la enfermedad.⁹⁻¹¹ [Anexo I. Figura 1]

2.1.5 Neuropatología

Un artículo publicado en 2005 que evidenciaba la presencia de ovillos neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada (p-tau) observados en la autopsia de un exjugador profesional de fútbol americano, el cual había presentado síntomas cognitivos durante su vida, hizo que la comunidad científica centrara su atención en la ETC.¹² Desde entonces, otros hallazgos como lesiones axonales difusas con interrupción del transporte axonal, la pérdida de neuronas o la presencia en el 30% de los casos de placas de β -amiloide, neuroinflamación y degradación de la sustancia blanca en pacientes con TCE, ha hecho aumentar la preocupación sobre la salud de los deportistas, reforzando la prevención y el reconocimiento de las CCD para un adecuado manejo de ellas.¹³

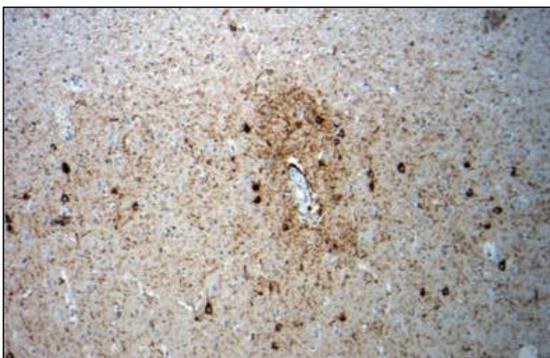


Figura 2. Patología tau neocortical en la ETC por TCE leves de repetición en un varón de 56 años exjugador de rugby mediante inmunohistoquímica con el anticuerpo CP-13. **Fuente:** Hay et al, 2016.¹³

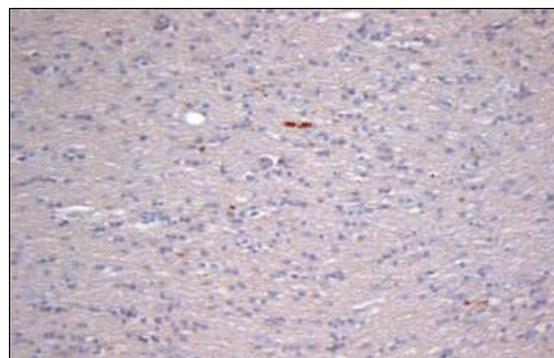


Figura 3. Lesión axonal difusa por TCE leves de repetición en el cuerpo calloso de un varón de 59 años exjugador de fútbol mediante tinción de anticuerpos para la APP. **Fuente:** Hay et al., 2016.¹³

2.2 DIAGNÓSTICO DE LOS TRAUMATISMOS CRANEOENCEFÁLICOS

2.2.1 Pruebas de imagen

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) son la primera línea diagnóstica para los TCE de mayor magnitud en deportistas, al detectar alteraciones clínicamente significativas como hemorragias o fracturas craneales. [Anexo I. Figura 4] Sin embargo, el diagnóstico de los TCE leves es todo un desafío ya que en más del 90% de los casos no se observan anomalías macroestructurales en estas pruebas, debido a que las manifestaciones clínicas solo reflejan alteraciones funcionales. Las novedosas y avanzadas técnicas de neuroimagen funcional han abierto una nueva vía en este campo y parecen ser especialmente prometedoras.¹⁴⁻¹⁶ [Anexo I. Figura 5]

2.2.2 Escalas de evaluación

Algunos test como el ACE (*Acute Concussion Evaluation*) o el SAC (*Standardized Assessment of Concussion*) son muy útiles pero muestran una baja fiabilidad interevaluador, haciendo que en muchas ocasiones el reconocimiento de las CC sea erróneo. La SCAT (*Sport Concussion Assessment Tool*) desarrollada por el CISG (*Concussion in Sport Group*) es una de las herramientas más reconocidas y utilizadas en el deporte al contar con varias pruebas multimodales para la evaluación de las CCD.¹⁷

2.2.3 Biomarcadores en fluidos corporales

Los biomarcadores son observaciones biológicas específicas, sensibles y reproducibles de una o varias características medibles de un organismo que ofrecen un criterio de valoración clínicamente relevante. Hasta ahora, la falta de medidas objetivas para el diagnóstico de los TCE había lastrado la investigación, sin embargo, la búsqueda durante los últimos años de biomarcadores de fluidos que reflejan la fisiopatología de estas lesiones a través del daño excitotóxico, el estrés oxidativo o la neuroinflamación, entre otros, han supuesto un cambio de paradigma.¹⁸⁻²⁰ [Anexo I. Figura 6]

Biomarcadores proteicos

Algunas proteínas presentes en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en condiciones de reposo son liberadas al torrente sanguíneo tras la lesión o muerte del tejido glial debido a una ruptura en la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE). En la familia de las proteínas fijadoras de calcio, la S100B, expresada principalmente en los astrocitos, destaca por tener un buen valor predictivo negativo a la hora de descartar TCE a pesar de

no ser patognomónica de las lesiones cerebrales. La proteína ácida fibrilar glial (GFAP), más específica y también expresada de manera abundante en los astrocitos, concretamente en los filamentos intermedios de su citoesqueleto, es otra proteína con gran potencial diagnóstico capaz de discriminar un TCE leve de uno severo.^{18,21-23}

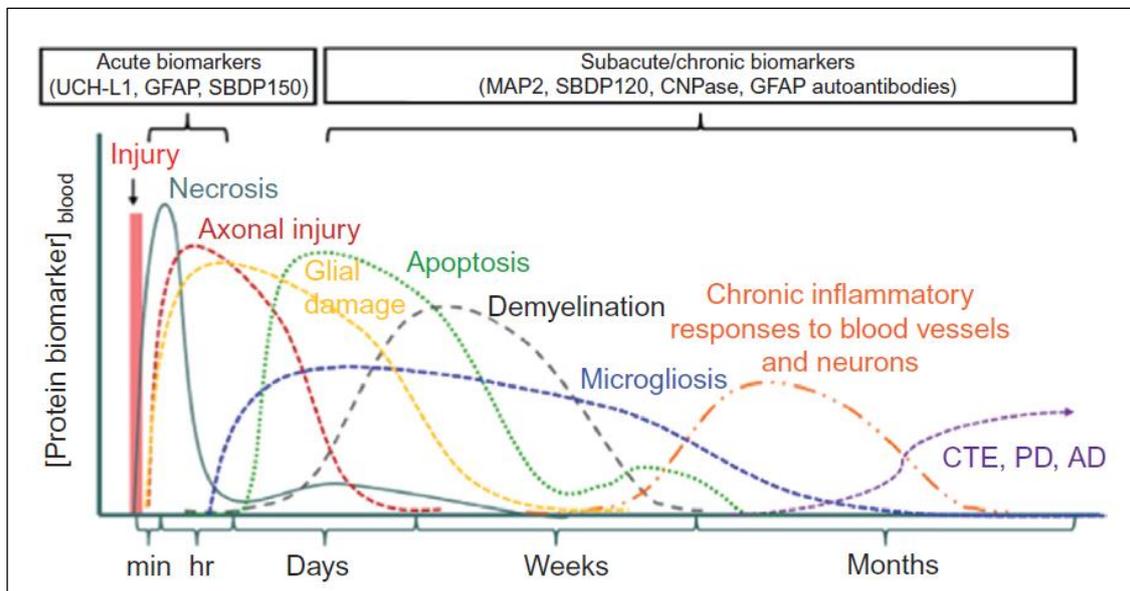


Figura 7. Diagrama temporal de las dianas de los biomarcadores proteicos en sangre tras un TCE. **Fuente:** Okonkwo & Yue, 2020.¹⁸

A su vez, en el citoesqueleto neuronal, conformando los filamentos intermedios encontramos los neurofilamentos (NF). Estos regulan la estructura de las neuronas y cuentan con una característica única ya que su perfil cinético en suero, al contrario que otros biomarcadores, continúa aumentando días después de la lesión. [Anexo I. Figura 8] Asimismo, dentro de las proteínas asociadas a microtúbulos (MAP) destacamos el papel de la proteína tau, siendo su forma fosforilada característica de algunas enfermedades degenerativas, y el de la MAP2, la cual se cree es específica de lesiones dendríticas, cuyos niveles elevados en sangre tienen valor pronóstico fiable para los TCE más graves.^{18,21-23}

Biomarcadores enzimáticos

Altos niveles séricos de enolasa neuronal específica (NSE), isoenzima que participa en la glucólisis celular, se han relacionado con un pronóstico desfavorable y una mayor mortalidad, aunque su valor diagnóstico en las CCD no está claramente definido. Del mismo modo, la enzima ubiquitina carboxil-terminal hidrolasa L1 (UCH-L1), abundante en el soma de las neuronas, ha demostrado ser un biomarcador cerebral específico útil a la hora de reducir los TC realizados en pacientes con TCE leves o moderados.²¹⁻²³

Biomarcadores inmunológicos

Es necesario mencionar que tras un TCE se desencadena la activación del sistema inmunitario, por lo que varias citocinas que median la cascada neuroinflamatoria, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) o la interleucinas 6 (IL-6) y 8 (IL-8), han sido propuestas como posibles biomarcadores, así como algunos autoanticuerpos.²¹⁻²⁴

Tabla 3. Principales biomarcadores proteicos y enzimáticos de los TCE. **Fuente:** Krausz et al., 2021.²²

BIOMARCADOR	INFORMACIÓN SOBRE EL TIPO DE DAÑO	CONCENTRACIÓN	
		Normal	TCE
S100B	Daño glial (astrocitos)	0,06–0,13 $\mu\text{g/l}$ (suero)	0,07–0,24 $\mu\text{g/l}$ (suero)
GFAP	Daño glial (astrocitos)	7–20 pg/ml (plasma)	69–1.196 pg/ml (plasma)
NF-L	Daño neuronal (axones)	11–17 pg/ml (suero)	89–413 pg/ml (suero)
Tau	Daño neuronal (axones)	2,48–66,54 pg/ml (suero)	36,44–192,34 pg/ml (suero)
NSE	Daño neuronal	$\leq 0,15$ $\mu\text{g/l}$ (suero)	$> 0,15$ $\mu\text{g/l}$ (suero)
IL-6	Neuroinflamación	$\leq 1,8$ pg/ml (suero)	0–1.100 pg/ml (suero)
IL-8	Neuroinflamación	$\leq 14,6$ pg/ml (suero)	0–2.400 pg/ml (suero)
TNF- α	Isquemia	$\leq 4,4$ pg/ml (suero)	0–157 pg/ml (suero)

Biomarcadores de ácidos nucleídos

Incluyen secuencias de ADN o ARN, nuclear o circulante, junto a los recientemente descubiertos micro-ARN (miARN), pequeñas moléculas de ARN no codificante que intervienen en la regulación post-transcripción para la degradación del ARN mensajero y la síntesis de proteínas. Han emergido con mucha fuerza ya que alcanzan una mayor sensibilidad que los biomarcadores proteicos gracias a su capacidad para atravesar la BHE mediante exosomas, ofreciendo una gran estabilidad en los fluidos periféricos.^{23,25}

Biomarcadores hormonales

Por último, cabe señalar que algunas hormonas, como la del crecimiento (GH) o la corticotropina (ACTH), también han sido estudiadas como posibles marcadores debido a la disfunción hipofisaria resultante de un TCE.²⁴

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Los biomarcadores de fluidos representan una estrategia atractiva para mejorar la precisión diagnóstica y pronóstica de los TCE. Sin embargo, los biomarcadores obtenidos mediante muestras de sangre y LCR presentan complicaciones debido a la limitación de algunas proteínas para atravesar la BHE o su posterior degradación en el hígado y los riñones. Además, las técnicas utilizadas para su extracción, como las punciones venosas o lumbares, conllevan ciertos riesgos, implican tiempo y tienen una viabilidad limitada fuera del entorno clínico.

El principal objetivo de este trabajo es conocer el estado actual de la investigación y la literatura científica acerca de los biomarcadores salivales para los TCE que se dan dentro del ámbito deportivo. Se pretende dilucidar si este tipo de marcadores son eficaces demostrando un diagnóstico preciso de las CCD. Del mismo modo, se evaluarán tanto la utilidad como la viabilidad para la aplicación de esta técnica de recolección en los distintos deportes, valorando su vez la posibilidad de definir una nueva herramienta diagnóstica segura y fiable para los atletas.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL TRABAJO

El trabajo llevado a cabo es una revisión sistemática, realizada en el periodo comprendido entre los meses de marzo y junio de 2024, cuyo principal fin es dar respuesta a los objetivos planteados previamente acerca de las más recientes investigaciones sobre los biomarcadores salivales para los TCE que sufren muchos deportistas. El desarrollo de esta revisión se ha hecho acorde a las pautas de la última actualización de la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*).²⁶

4.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Con el objetivo de minimizar posibles sesgos durante la selección de artículos potencialmente elegibles para formar parte del trabajo, se establecieron unos criterios de inclusión y exclusión previos a la búsqueda bibliográfica recogidos en la Tabla 4. De este modo, una vez concluida la búsqueda se realizó un cribaje acorde a ellos, donde solo los estudios más recientes y con mejor calidad metodológica pasaron a ser incluidos en la revisión.

Tabla 4. Criterios de selección para los artículos de la búsqueda bibliográfica. **Fuente:** EP.

TIPO	DESCRIPCIÓN
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	<ul style="list-style-type: none"> • Fecha de publicación: solo serán incluidos artículos que hayan sido publicados en los últimos cinco años. • Idioma: Se aceptarán artículos que hayan sido publicados tanto en inglés como en español. • Diseño: investigaciones de estudios observacionales, ya sean de carácter prospectivo o retrospectivo. • Población y tamaño de la muestra: estudios con una N inicial ≥ 50, donde los participantes deberán ser deportistas, hombres y mujeres, menores de 65 años. • Intervención: estudios cuyas investigaciones se centren en el uso de biomarcadores salivales como herramienta diagnóstica de TCE.
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios incompletos: proyectos de estudios o trabajos aún en desarrollo que no ofrezcan resultados actualmente. • Otros diseños: serán rechazados otros tipos de estudios como protocolos de actuación, guías clínicas u otras revisiones. • Medición y evaluación: se descartarán los estudios que no utilicen procedimientos estandarizados que hayan sido validados científicamente. • Adquisición de artículos: no formarán parte de la revisión aquellos artículos de los que no se haya podido obtener el texto completo. • Calidad metodológica y relevancia: serán excluidos estudios mal definidos y estructurados, además de los no publicados en medios de referencia.

4.3 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se estableció una estrategia de búsqueda en las bases de datos Medline (PubMed), Scopus (Elsevier) y Web of Science (Clarivate), con los términos que se recogen a continuación y la combinación de los operadores booleanos correspondientes. La última búsqueda se llevó a cabo el lunes 29 de abril de 2024.

Tabla 5. Palabras clave y estrategia para la búsqueda bibliográfica. **Fuente:** EP.

PALABRAS CLAVE	VARIANTES	PALABRAS RELACIONADAS
“saliva”	“salivary”	“salivary biomarkers” “saliva markers”
“diagnosis”	“diagnostic”	“detection” “screening” “analysis”
“concussion”	“trauma”	“traumatic brain injury” “traumatic head injury”
“sport”	“athletic”	“athlete” “player”

("saliva" OR "saliva test" OR "saliva marker" OR "saliva biomarker" OR "saliva sample" OR "salivary marker" OR "salivary biomarker") AND ("diagnos*" OR "detection" OR "screening" OR "analysis") AND ("concussion" OR "traumatic brain injury" OR "traumatic head injury" OR "cerebral contusion") AND ("sport*" OR "player*" OR "athlet*" OR fighter*)

4.4 SELECCIÓN DE ARTÍCULOS Y EVALUACIÓN METODOLÓGICA

Tras completar búsqueda bibliográfica y aplicar el filtro correspondiente acorde a la fecha de publicación, se procedió a leer el título y el resumen de todos los artículos obtenidos, descartando aquellos estudios que no cumplieran con alguno de los criterios de selección. Los artículos restantes fueron veintiuno (Medline), veinticinco (Scopus) y treinta y tres (Web of Science), sin embargo, varios de ellos estaban repetidos al coincidir en las diferentes búsquedas, por lo que finalmente fueron ocho los artículos potencialmente elegibles para formar parte de la revisión.

Por último, cada uno de estos artículos pasó una evaluación de calidad metodológica gracias a la herramienta del programa de lectura crítica CASPe mediante una batería de preguntas acorde a los diferentes tipos de diseño de investigación clínica. Además, se analizó la relevancia de las revistas científicas donde habían sido publicados mediante el portal “Journal Citation Reports” de Clarivate. [Anexo II. Tabla 6]

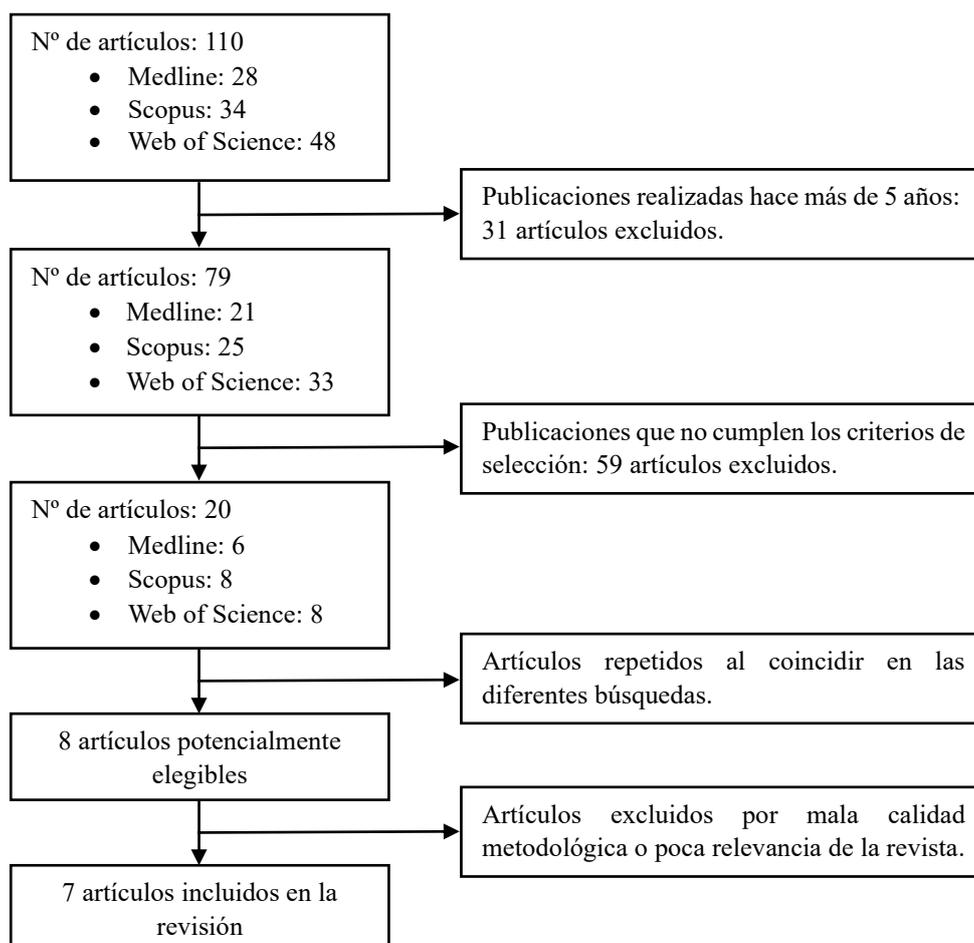


Figura 9. Diagrama de flujo con el proceso de selección de artículos. Fuente: EP.

5. RESULTADOS

A continuación, se han sintetizado las principales características de cada estudio, los objetivos de las investigaciones, los resultados obtenidos reflejados por los autores, así como los datos de mayor importancia de los siete artículos finalmente seleccionados.

En primer lugar, encontramos el estudio de Hicks et al.²⁷ Su objetivo es perfeccionar un conjunto de cuarenta biomarcadores de miARN salivales con potencial diagnóstico en las CCD, descartando aquellos que también puedan verse afectados tras el ejercicio reduciendo la precisión de los test, diferenciando entre una actividad física puntual y la práctica deportiva de forma regular. Veinticinco de estos miARN sí se vieron alterados por algún tipo de ejercicio, siendo los quince restantes biomarcadores candidatos para diferenciar participantes con y sin CCD. Once miARN demostraron una diferencia significativa ($p < 0,05$) y seis una capacidad diferencial moderada ($AUC \geq 0,70$).

En los resultados se destaca el miR-27a-5p como el más preciso y, a su vez, los autores señalan que un modelo de regresión logística con un cociente entre este y el miR-30a-3p, fácilmente medibles en un tubo utilizando una PCR cuantitativa de doble canal, identifica el estado de las CC con un AUC de 0,81 (sensibilidad = 82,4% y especificidad = 73,3%), precisión similar a la de los biomarcadores séricos utilizados actualmente.

El estudio de Tabor et al.²⁸ centra su investigación en el cortisol como potencial biomarcador de las CC. En él se analizan los niveles de esta hormona en muestras salivales de jugadores de hockey sobre hielo en edad pediátrica de forma previa y posterior a sufrir una CCD, su relación con la carga de síntomas y la posible asociación con el tiempo de recuperación. En los resultados se observaron niveles significativamente más bajos de cortisol en el grupo post-CCD en comparación con el grupo pre-CCD ($p = 0,009$), lo que parece ser un reflejo de las alteraciones que sufre el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal tras sufrir un TCE. Además, se relacionó el aumento de cada unidad de cortisol con un 35% más de probabilidades de retomar la práctica deportiva.

Por otro lado, no se vio relación entre la carga de síntomas recogidos por la SCAT3/5 ($p = 0,288$) ni su severidad ($p = 0,209$) con los niveles medios de cortisol, aunque sí se observó una relación directa con la variable del sexo de los jugadores, donde las niñas reflejaban un mayor número de síntomas, siete aproximadamente ($p = 0,04$), y de mayor gravedad, alrededor de veinticuatro puntos ($p = 0,002$).

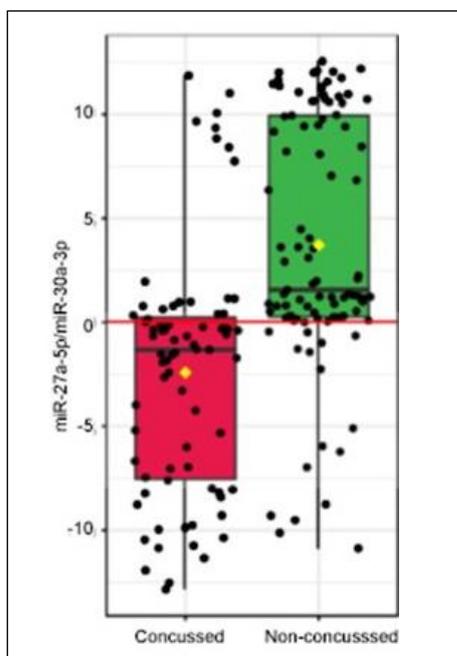


Figura 10. Niveles más bajos de miR-27a-5p/miR-30a-3p entre los individuos con CC. **Fuente:** Hicks et al., 2023.²⁷

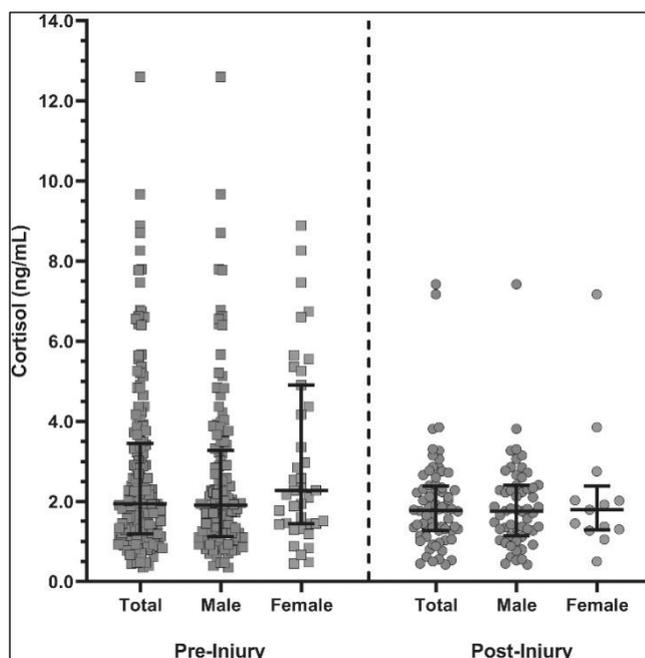


Figura 11. Niveles significativamente más bajos de cortisol en el grupo post-CCD en comparación con el grupo pre-CCD. **Fuente:** Tabor et al., 2023.²⁸

El artículo de Monroe et al.²⁹ evalúa el uso de dos proteínas, la cadena ligera de neurofilamentos (NF-L) y la S100B, como posibles biomarcadores de astrogliosis y daño axonal en TCE leves. Para ello, se analizaron muestras salivales pre y post-competición en sesenta y cinco jugadores de waterpolo, a los que se les introdujo un sensor dentro del gorro de baño que registraba los impactos que recibían en la cabeza durante un torneo. Mientras que los niveles de S100B post-competición no se asociaron con los golpes recibidos ($p > 0,483$), los resultados de la investigación sí establecen una relación directa entre la NF-L y el número de impactos en la cabeza ($p = 0,025$), así como para la exposición acumulada en cuanto a su frecuencia y magnitud ($p = 0,014$).

El principal propósito del estudio de cohortes de Machan et al.³⁰ es analizar si el hecho de tener una historia clínica con antecedentes de CC afecta de forma significativa a la longitud telomérica (LT) de los cromosomas de los atletas. Para ello, se recogieron muestras de saliva de ciento ochenta y tres deportistas que no presentaban ningún otro tipo de lesión antes de comenzar la temporada de competición o durante el desarrollo de esta, pertenecientes a distintas disciplinas clasificadas en deportes de colisión (70,5%), de contacto (18,6%) y de no contacto (10,9%). Las muestras se analizaron mediante PCR de transcripción inversa utilizando el gen de referencia 36B4.

En los resultados, una mayor LT solo se relacionó de forma significativa con dos variables. La primera fue el momento de la temporada en el que se recogió la muestra, con entre 230 y 250 pares de bases más en los deportistas que se encontraban a mitad del periodo de competición en comparación con los que aún estaban en pretemporada, y la segunda el sexo, donde los telómeros eran más largos en hombres que en mujeres. Sin embargo, no se vieron relaciones relevantes entre la LT y los atletas que habían sufrido CC previas ($p = 0,944$), el número de CC ($p = 0,763$) o el tipo de impacto ($p = 0,132$).

Por otra parte, Pin et al.³¹ centran su investigación en la respuesta inmune desencadenada con la neuroinflamación consecuente tras una CC, proponiendo como posible biomarcador salival los autoanticuerpos de inmunoglobulina A (IgA) generados contra proteínas y neoantígenos cerebrales. El estudio se dividió en dos etapas, una primera fase para la identificación de estos antígenos y una segunda para su validación, mientras que los deportistas fueron agrupados en dos grupos control, pretemporada y posttemporada, y dos grupos expuestos a impactos de repetición, con diagnóstico de CC y sin él o grupo de impactos subconmocionales (SCC).

Finalmente fueron tres antígenos, el receptor de serotonina 5-HT_{1A}, la matriz repetitiva de serina/arginina 4 (SRRM4) y el ligando 6 de la superfamilia del TNF más conocido como receptor FAS, los que mostraron un aumento significativo de la prevalencia en la reactividad para los grupos CC y SCC en comparación los controles. Los mejores datos se obtuvieron al realizar un cribado para dos de estos tres antígenos reactivos ($p = 0,012$).

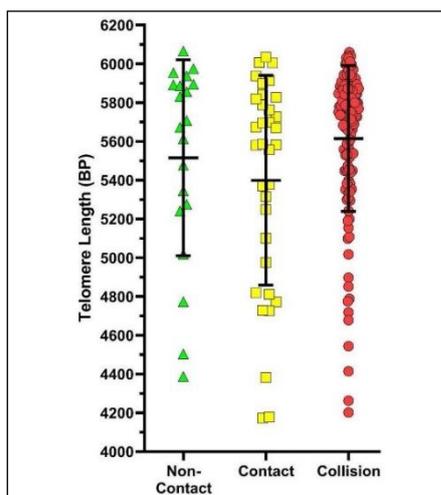


Figura 12. Diagrama de dispersión de la LT en deportistas de distintas disciplinas. **Fuente:** Machan et al., 2022.³⁰

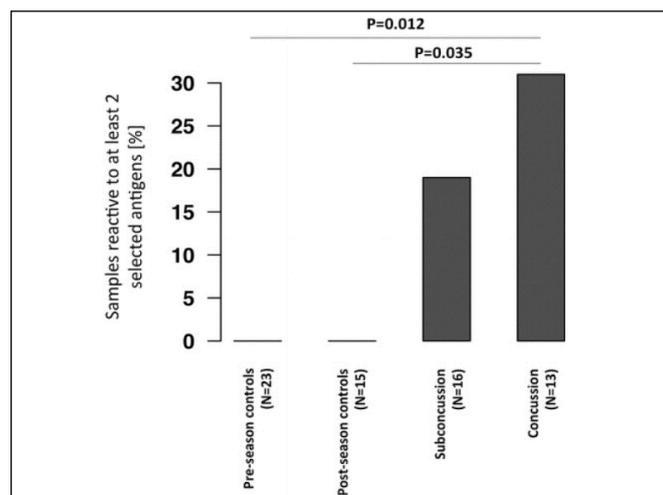


Figura 13. Porcentaje de muestras que superaron el umbral de reactividad IgA para al menos dos de las tres dianas, siendo mayor en los grupos CC y SCC. **Fuente:** Pin et al., 2021.³¹

Continuando con el perfil neuroinflamatorio de los TCE, tenemos el estudio de Seeger et al.³² Al igual que la cohorte de Tabor et al.²⁸, esta investigación forma parte de un estudio mayor llamado “*Safe to Play*”, por lo que la población también está compuesta por jugadores de hockey sobre hielo con edades comprendidas entre los once y los diecisiete años. En esta ocasión, el estudio se centra en el papel que pueden desarrollar más de veinte citocinas, junto a otras variables como el sexo o el número de CC sufridas previamente, como marcadores a la hora de predecir la carga sintomática de las CCD.

Utilizando modelos de regresión optimizados se observaron resultados significativos en la predicción del número de síntomas ($p < 0,001$) y su severidad ($p = 0,002$), tras una evaluación con la SCAT3, para ocho y doce citocinas, respectivamente, entre las que destacan el IFN- $\alpha 2$, el TNF- β , la IL-12p40, el TRAIL, la IL-2R α , la MCP-3, el β -NGF y la SDF-1 α . De igual manera se trató de predecir el tiempo necesario para retomar la práctica deportiva, pero en este caso el mejor perfil utilizó todas las variables y logró peores resultados ($p = 0,076$).

Por último, el artículo de LaRocca et al.³³ presenta una amplia investigación en la que se analizaron más de novecientos miARN, recogidos en muestras de saliva y sangre, evaluando su sensibilidad y especificidad como biomarcadores de TCE en luchadores aficionados de artes marciales mixtas. Para ello, se realizó un estudio funcional mediante pruebas cognitivas y de equilibrio, dividiendo a los participantes en tres grupos según el número de impactos recibidos en la cabeza y la probabilidad de experimentar síntomas relacionados a una CC (baja, moderada y alta) gracias a grabaciones realizadas en vídeo.

Un total de veintiún miARN mostraron una relación significativa con las CCD, donde sí se evidenció efecto en función del tipo de fluido para cuatro de ellos. Los autores destacan que con trece de estos miARN se puede alcanzar una precisión de casi el 90% ($AUC = 0,89$) a la hora de predecir TCE, independientemente del tipo de fluido recogido. Curiosamente, aunque algunos miARN reflejan un patrón de expresión similar para la saliva y la sangre tras el combate, como el miR-30b-5p, otros muestran cambios opuestos o mucho más evidentes para un solo tipo de fluido, como el miR-92a-3p que disminuyó en mayor medida en la saliva. Para concluir, se destaca la relevancia en el aumento de doce miARN salivales de forma aguda tras la pelea en la sobreexpresión de varias rutas biológicas, las cuales podrían suprimir algunas actividades relacionadas con la función cerebral como las sinapsis glutamatérgicas o la guía axonal. [Anexo I. Figura 14]

Tabla 7. Síntesis de los resultados. **Fuente:** EP.

ARTÍCULO	TIPO DE ESTUDIO	DEPORTE	PARTICIPANTES	MUESTRAS	BIOMARCADOR SALIVAL	RESULTADOS
Hicks et al. ²⁷ (2023)	Estudio prospectivo multicéntrico.	Atletismo, remo, fútbol, baloncesto, fútbol americano, lacrosse, hockey y artes marciales mixtas.	N = 314: 198♂ y 116♀. N' = 42/172. EM: 21 años (±6) [8–58 años].	n = 455. R: enjuague bucal con agua del grifo e hisopo o kit de expectoración. T: 24 h tras CCD [9:00±4]. P: alm. 60 días, incubación a 50° y congelación a -20°.	Micro-ARN (miARN). A: extracción de ARN y secuenciación de nueva generación.	Once miARN no afectados por el ejercicio son capaces de diferenciar deportistas con y sin CC. La relación miR-27a-5p/miR-30a-3p ofrece una precisión similar a la de los biomarcadores sanguíneos.
Tabor et al. ²⁸ (2023)	Subcohorte de un estudio prospectivo longitudinal de cohortes.	Hockey sobre hielo.	N = 335/4.747. N' = 68/233: 180♂ y 52♀. EM: 12,7 años (±1,7) pre-CCD y 13,8 años (±1,4) post-CCD [11–17 años].	n = 233/335. R: técnica de goteo pasivo. T: 3–7 días tras CCD [7:00–10:00]. P: congelación -80°.	Cortisol. A: cromatografía líquida y ionización por electrospray para espectrometría de masas.	Bajos niveles de cortisol matutinos en deportistas la semana posterior a sufrir una CCD. No hubo relación entre los niveles de cortisol y el número de síntomas o su severidad (SCAT).
Monroe et al. ²⁹ (2022)	Estudio prospectivo observacional.	Waterpolo.	N = 65: 25♂ y 40♀ EM: 19,8 años (±2,1)♂ y 19,9 años (±2,0)♀ club + 20,4 años (±1,3)♂ y 19,6 años (±1,2)♂ universidad.	n = 46/111 (2 ml). R: técnica de goteo pasivo. T: 10 min–7 y 32 h tras el último impacto. P: alm. a 0° y -20° y congelación a -80°.	Proteínas NF-L y S100B. A: Inmunoensayos ELISA y R-PLEX.	Aumento de la NF-L en relación al número de impactos recibidos en la cabeza y su magnitud. No hubo relación entre la S100B y la exposición a impactos en la cabeza.
Machan et al. ³⁰ (2022)	Estudio transversal de cohortes.	Baloncesto, hockey sobre hierba, fútbol americano, hockey, lacrosse, rugby, fútbol, natación, atletismo, voleibol y lucha libre.	N = 263/686. N' = 163/183: 108♂ y 75♀. EM: 19,7 años (±1,9) [16–27 años].	n = 172/183 (1 ml × 3). R: técnica de goteo pasivo. T: en pretemporada y a mitad de temporada [6:00–11:00]. P: congelación -80°.	Longitud de los telómeros (LT). A: extracción de ADN y RT-PCR cuantitativa en tiempo real.	Sin diferencias significativas entre la LT y los atletas con antecedentes de CC, teniendo en cuenta el tipo de deporte practicado.

Tabla 7. Síntesis de los resultados (continuación). **Fuente:** EP.

ARTÍCULO	TIPO DE ESTUDIO	DEPORTE	PARTICIPANTES	MUESTRAS	BIOMARCADOR SALIVAL	RESULTADOS
Pin et al. ³¹ (2021)	Estudio prospectivo observacional de cohortes multicéntrico.	Fútbol americano y otros.	N = 167. N' = 98: 47♂ y 51♀. EM: [10–24 años].	n = 90/167. R: enjuague bucal con agua destilada 30 s y kit de expectoración 5 min. T: 24–48 h tras CCD. P: alm. durante 3 años y congelación a -80°C.	Autoanticuerpo IgA. A: Inmunoensayo con matrices de antígenos planares y de microesferas.	El 5-HTR _{1A} , la SRRM4 y la OMG (proteínas cerebrales específicas) y la FAS (reguladora de la apoptosis) presentan mayor reactividad IgA para los deportistas con CC y, a excepción de la OMG, también en el grupo SCC pero en menor medida.
Seeger et al. ³² (2020)	Estudio prospectivo exploratorio de cohortes.	Hockey sobre hielo.	N = 2.375. N' = 94/306: 80♂ y 14♀ EM: 14,43 años (±7,53) analizados y 13,56 (±1,09) no analizados [11 – 17 años].	n = 36/96 (5 ml). R: masticar un algodón estéril 2 min y técnica de goteo pasivo. T: 72 h tras CCD [7:00–10:00]. P: congelación a -80°.	Citocinas. A: inmunoensayo multiplex con tecnología Luminex.	Valor predictivo para el número de síntomas post-CCD (SCAT) y ocho citocinas (IFN- α 2, TNF- β , IL-12p40, TRAIL, IL-2R α , MCP-3, β -NGF y SDF-1 α) y la severidad de los síntomas y doce citocinas (ant. + IL-3, IL-16, MIG y CTACK).
LaRocca et al. ³³ (2019)	Estudio comparativo.	Artes marciales mixtas (MMA).	N = 50. N' = 42: 40♂ y 2♀. EM: 26,5 años (±5,8).	n = 87. R: hisopo o kit de expectoración. T: 15–30 min, 2–3 días, 1 semana o +3 semanas. P: congelación e incubación a 50° (1 h).	Micro-ARN (miARN). A: extracción de ARN y secuenciación de nueva generación.	Trece miARN lograron predecir TCE en el 89% de los casos. Siete miARN salivales se relacionaron con el número de impactos recibidos en la cabeza. Doce miARN salivales mostraron un aumento inmediato tras la pelea.

N: población inicial, N': población analizada por TCE o CCD, EM: edad media [rangos de edad como criterio de selección], n: número de muestras de saliva analizadas/recogidas (volumen), R: procedimiento empleado para la recogida de muestras, T: tiempo transcurrido tras el TCE y la recogida de la muestra [hora en la que la muestra fue tomada], P: Protocolo para el almacenamiento (alm.) de las muestras y tratamientos previos al análisis, A: métodos empleados en el laboratorio para el análisis de las muestras.

6. DISCUSIÓN

Esta revisión se ha centrado en el reconocimiento de diversos biomarcadores recogidos en muestras de saliva, ya que estas parecen poner solución a los dos principales problemas que se daban hasta ahora. En primer lugar, como bien señalan Hicks et al.²⁷ en su artículo, tanto para pasar los diferentes test de valoración neurocognitivos como para recoger muestras de sangre o LCR se requieren profesionales sanitarios con formación específica para ello. Por otro lado, para la aplicación de estas herramientas diagnósticas muchas veces se requiere disponer de un amplio periodo de tiempo, además de material específico, imposibilitando prácticamente su uso a pie de campo en deportes como el rugby o el hockey.

La facilidad que ofrecen los hisopos o los kits de recolección de saliva parecen abrir una nueva vía. Hablamos de técnicas rápidas, aplicables por cualquier persona, muy seguras y no invasivas, haciéndolas también especialmente útiles entre la población infantil dentro del deporte base, como podemos ver en los estudios de Tabor et al.²⁸ y Seeger et al.³² Por si fuera poco, algunos de los biomarcadores analizados en este tipo de muestras, como es el caso de los miARN, cuentan con una precisión similar al ser comparados con los analizados a nivel sérico. Otros estudios, véase por ejemplo el de Fedorchak et al.³⁴, también han demostrado un mejor valor pronóstico sobre la sintomatología de las CC para los miARN salivales en comparación con distintas pruebas cognitivas y de equilibrio, aunque es la combinación de ambos la medida que ofrece una mayor precisión (AUC = 0,86).

Realizar un diagnóstico preciso de un TCE leve no es sencillo y menos aun cuando este ocurre dentro del ámbito deportivo. Ignorar o no saber reconocer una CCD puede poner en riesgo la salud del atleta, quien muchas veces no manifiesta los síntomas o les da poca importancia para no ser sustituido y poder continuar jugando. No obstante, el deportista que ha sufrido una CC procesa la información de forma más lenta e imprecisa, llevándole a tomar decisiones erróneas que repercuten sobre el desarrollo del juego, haciendo que pueda sufrir nuevas lesiones. Volver a recibir un TCE sin haberse recuperado de una CC previa puede tener un desenlace fatal, cuadro clínico que ha sido descrito como síndrome del segundo impacto (SIS). El SIS, que afecta más comúnmente a jugadores jóvenes, es de rápida evolución y cursa con edema cerebral, lesiones neurológicas muy severas o incluso la muerte.^{7,35}

Gracias a los rápidos avances de los últimos años en las tecnologías de alto rendimiento, como la secuenciación de nueva generación (NGS), han nacido varios proyectos que buscan desarrollar test de cribado rápidos basados en los miARN. Aunque el papel que desempeñan la mayoría de estas moléculas no se conoce con exactitud, es evidente que el ARN no codificante tiene cierta actividad funcional y altera su expresión ante condiciones patológicas, habiéndose propuesto como marcador de daño tisular o cáncer, además de relacionarse con algunas enfermedades neurodegenerativas entre las que se incluyen el Alzheimer o el Parkinson. En las CC, se cree que la saliva puede recibir ARN exosomal directamente de los nervios craneales en la orofaringe poco tiempo después de sufrir el impacto.^{33,36} Además, hay evidencia de que algunos polimorfismos de un solo nucleótido en los genes RAMP1 y CALCA pueden influir en la intensidad y duración de algunos síntomas como la cefalea, por lo que la base genética parece ser un componente importante en los TCE.³⁷

Del mismo modo, otros factores han de ser tenidos en cuenta, como los diferentes procesos y tiempos de espera que forman parte de los protocolos para el análisis de las muestras o, mismamente, el momento en el que estas son tomadas. Para algunos biomarcadores, especialmente los de perfil hormonal, esto último puede suponer un gran inconveniente debido a las fluctuaciones ultradianas en la concentración de ciertas hormonas, como es el caso del cortisol. Otra variable importante a considerar aquí es el sexo del deportista, pudiendo ser realmente interesante plantear nuevos estudios sobre poblaciones de un mismo género. Un ejemplo de ello es el proyecto de Hardaker et al.³⁸ que pretende estudiar la capacidad que tienen las principales hormonas sexuales femeninas, los estrógenos y la progesterona, de influir sobre otros biomarcadores como los miARN, al ser las mujeres quienes suelen presentar síntomas más graves y de mayor duración. Algunas de las manifestaciones clínicas de los TCE, como los trastornos del sueño o la depresión, también se han relacionado directamente con niveles significativamente más bajos en la producción vespertina de melatonina.³⁹ [Anexo I. Figura 15]

Aunque originalmente este trabajo se centró en el valor diagnóstico que pueden ofrecer diferentes moléculas sobre los TCE, la mayoría de estudios recogidos en la revisión y demás bibliografía consultada tratan por igual la capacidad pronóstica de los biomarcadores a la hora de sumar nuevas herramientas que continúen mejorando la forma

de manejar el retorno a la práctica deportiva. El regreso a la competición (conocido como RTP o RTS por su terminología inglesa *return to play* o *return to sports*) ha de ser gradual una vez el paciente ya no presente síntomas. Investigaciones como la de Pin et al.³¹ sobre el papel que juega el sistema inmunitario tras una CCD o la de Tabor et al.²⁸ donde niveles más bajos de cortisol se asociaron a un mayor tiempo de recuperación, pueden ser de gran utilidad clínica para fundamentar las decisiones de reincorporación a la actividad deportiva. También cabe destacar la última actualización realizada hace dos años en Ámsterdam sobre el manejo y las consideraciones clínicas de los TCE en el ámbito deportivo, conformada por trece aspectos a tener en cuenta, sintetizados en trece erres por su terminología en inglés. [Anexo II. Tabla 8]

Por otro lado, es esencial continuar reforzando las estrategias de prevención para poder reducir la incidencia de los TCE. El uso de equipos de protección específicos, como los distintos tipos de casco utilizados en el ciclismo, el fútbol americano o el boxeo, rebajan la intensidad de los golpes, minimizando al máximo el posible daño estructural a nivel cerebral. Del mismo modo, es necesario modificar la normativa para actualizar los reglamentos deportivos. Hace solo unas semanas, la CONMEBOL anunciaba una nueva regla para los equipos de fútbol participantes en la Copa América, gracias a la cual todos dispondrán de una tarjeta de color rosa que les permitirá realizar una sustitución más por partido ante la sospecha de una posible CC cuando un jugador sufra un TCE.⁴⁰

6.1 LIMITACIONES

Aun con todo lo recogido anteriormente, este novedoso método diagnóstico mediante biomarcadores salivales está todavía en desarrollo y hemos de ser cautos. Los estudios analizados tienen una buena calidad metodológica y ofrecen datos prometedores, pero no están exentos de sesgos y limitaciones. La interacción de otras variables como el tipo de ejercicio practicado, el hecho de no contar con un grupo control de referencia, como es el caso del estudio de Seeger et al.³², o aun disponiendo de una cohorte muy amplia, realizar solamente el análisis sobre un escaso número de muestras, siembran la duda sobre el nivel de validez de algunos resultados. Finalmente, señalar que este trabajo ha sido realizado por tan solo una persona, lo que en ocasiones también puede suponer un sesgo en la búsqueda de información, así como en la interpretación de los resultados. A su vez, el autor declara que no han existido conflictos de intereses a la hora de realizar la revisión.

7. CONCLUSIONES

El diagnóstico de los TCE deportivos ha de ser inmediato, con el principal objetivo de reducir al máximo las posibles secuelas y lesiones de perfil neurológico que pueden llegar a sufrir los atletas. Durante los últimos años, se han propuesto diversos biomarcadores que permiten ayudar en la detección de las CCD, siendo los detectables en la saliva una línea de investigación en auge gracias a la facilidad y rapidez que ofrece la recolección de sus muestras. Los miARN representan uno de los tipos de marcadores más fiables, debido a su rápida respuesta tras haber recibido uno o varios impactos en la cabeza, ofreciendo resultados predictivos semejantes o incluso mejores a los obtenidos en muestras de sangre o mediante test de valoración neurocognitivos.

La concentración de diversas proteínas, como la NF-L, también se ha relacionado directamente con el número de colisiones sufridas y su magnitud. Además, el estudio de ciertas hormonas como el cortisol parece ser interesante, al haberse observado bajos niveles en deportistas la semana posterior a sufrir una CCD, a pesar de no haberse relacionado con el número de síntomas ni su severidad. Para estos últimos dos aspectos, la respuesta neuroinflamatoria del sistema inmunitario sí parece tener un buen valor predictivo, destacando especialmente la actividad de los autoanticuerpos IgA y varias citocinas. Por último, aunque investigaciones previas habían observado una menor LT en deportistas que practicaban deportes de contacto, el estudio incluido en esta revisión no demostró cambios significativos para esta variable.

7.1 FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Por más que los proyectos actuales nos ofrezcan enfoques muy interesantes, todavía quedan varios desafíos a resolver por el camino. La variabilidad en los métodos de recolección, los diferentes procesos empleados en el análisis de las muestras y el tiempo requerido para ello, en función de los distintos biomarcadores diana, son algunas de las áreas en las que se requiere seguir trabajando. El desarrollo de test salivales rápidos y precisos debe estar apoyado en futuras investigaciones que evalúen la interacción de otras variables, estudien un mayor número de muestras y realicen un seguimiento prolongado en el tiempo sobre la clínica presentada por los deportistas y el retorno a la competición tras sufrir una CCD. Por el momento, esta herramienta representa un complemento muy interesante a tener en cuenta junto a otras escalas y métodos de valoración, contando con un potencial enorme para revolucionar el diagnóstico de los TCE en los próximos años.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Warburton DER, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. *Curr Opin Cardiol*. 2017 Sep;32(5):541-56. doi: 10.1097/hco.0000000000000437.
2. Manonelles Marqueta P, director; del Valle Soto ME, editor. Monográfico sobre el traumatismo craneoencefálico y conmoción cerebral en el deporte. *Arch Med Deporte*. 2022 Sep-Oct;39(5):246-290.
3. Patricios JS, Schneider KJ, Dvorak J, Ahmed OH, Blauwet C, Cantu RC, et al. Consensus statement on concussion in sport: the 6th International Conference on Concussion in Sport-Amsterdam, October 2022. *Br J Sports Med*. 2023 Jun;57(11):695-711. doi: 10.1136/bjsports-2023-106898.
4. Capizzi A, Woo J, Verduzco-Gutierrez M. Traumatic Brain Injury: An Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Medical Management. *Med Clin North Am*. 2020 Mar;104(2):213-38. doi: 10.1016/j.mcna.2019.11.001.
5. Theadom A, Mahon S, Hume P, Starkey N, Barker-Collo S, Jones K, et al. Incidence of Sports-Related Traumatic Brain Injury of All Severities: A Systematic Review. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):192-9. doi: 10.1159/000505424.
6. Maas AIR, Menon DK, Manley GT, Abrams M, Åkerlund C, Andelic N, et al. Traumatic brain injury: progress and challenges in prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol*. 2022 Nov;21(11):1004-60. doi: 10.1016/s1474-4422(22)00309-x.
7. Guía de Formación Conmoción Cerebral. Actualización y reestructuración de las recomendaciones internacionales (junio 2023). Editores: Drobnic F, Saló JC, Mendía LM, Luaces C, et al. Autores: Drobnic FM, Saló JC, Mendía LME, Luaces CC, Ruiz Ares G, De Lanuza Torres A, et al. Comisión Médica de la Federación Española de Rugby, Asociación Española de Médicos de Equipos de Fútbol (AEMEF), Asociación Española de Medicina del Baloncesto (AEMB) y Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona - Servicio de Urgencias. 2023: 1-16. Disponible en: <https://www.sjdhospitalbarcelona.org/sites/default/files/content/file/2023/11/24/6/guia-conmocion-cerebral.pdf>.
8. Changa AR, Vietrogoski RA, Carmel PW, Martland H. Dr Harrison Martland and the history of punch drunk syndrome. *Brain*. 2018 Jan 1;141(1):318-21. doi: 10.1093/brain/awx349.
9. McKee AC, Stein TD, Huber BR, Crary JF, Bieniek K, Dickson D, et al. Chronic traumatic encephalopathy (CTE): criteria for neuropathological diagnosis and relationship to repetitive head impacts. *Acta Neuropathol*. 2023 Apr;145(4):371-94. doi: 10.1007/s00401-023-02540-w.
10. Alosco ML, Mariani ML, Adler CH, Balcer LJ, Bernick C, Au R, et al. Developing methods to detect and diagnose chronic traumatic encephalopathy during life: rationale, design, and methodology for the DIAGNOSE CTE Research Project. *Alzheimers Res Ther*. 2021 Aug 12;13(1):136. doi: 10.1186/s13195-021-00872-x.
11. McKee AC, Daneshvar DH. The neuropathology of traumatic brain injury. *Handb Clin Neurol*. 2015;127:45-66. doi: 10.1016/b978-0-444-52892-6.00004-0.
12. Omalu BI, DeKosky ST, Minster RL, Kamboh MI, Hamilton RL, Wecht CH. Chronic traumatic encephalopathy in a National Football League player. *Neurosurgery*. 2005 Jul;57(1):128-34; discussion 128-34. doi: 10.1227/01.neu.0000163407.92769.ed.
13. Hay J, Johnson VE, Smith DH, Stewart W. Chronic Traumatic Encephalopathy: The Neuropathological Legacy of Traumatic Brain Injury. *Annu Rev Pathol*. 2016 May 23;11:21-45. doi: 10.1186/s12883-024-03653-9.
14. Silverberg ND, Iverson GL, Cogan A, Dams-O'Connor K, Delmonico R, Graf MJP, et al. The American Congress of Rehabilitation Medicine Diagnostic Criteria for Mild Traumatic Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2023 Aug;104(8):1343-55. doi: 10.1016/j.apmr.2023.03.036
15. Peacock WF, Van Meter TE, Mirshahi N, Ferber K, Gerwien R, Rao V, et al. Derivation of a Three Biomarker Panel to Improve Diagnosis in Patients with Mild Traumatic Brain Injury. *Front Neurol*. 2017;8:641. doi: 10.3389/fneur.2017.00641.
16. Bigler ED. Structural neuroimaging in sport-related concussion. *Int J Psychophysiol*. 2018 Oct;132(Pt A):105-23. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2017.09.006.

17. Concussion in Sport Group. SCAT5©, herramienta de evaluación de conmoción en el deporte: 5.^a edición. Diseñada por el grupo de conmociones en el deporte para uso exclusivo de profesionales médicos. González G, Vallejo-Luces T, Salazar CL, Webbe FM, Echemendia R, editores. Versión culturalmente adaptada al español. 2017. Disponible en: <https://cisgstg.wpengine.com/wp-content/uploads/2023/04/SCAT5-SPANISH-FINAL.pdf>
18. Okonkwo DO, Yue JK. Chapter 1. Introduction-scope of the problem. En: Wu AHB, Peacock WF, eds. *Biomarkers for Traumatic Brain Injury*. Londres: Academic Press - Elsevier; 2020. p. 3-8. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-816346-7.00001-4>.
19. Aronson JK, Ferner RE. Biomarkers-A General Review. *Curr Protoc Pharmacol*. 2017 Mar 17;76:9.23.1-9.23.17. doi: 10.1002/cpph.19.
20. Zetterberg H, Winblad B, Bernick C, Yaffe K, Majdan M, Johansson G, et al. Head trauma in sports - clinical characteristics, epidemiology and biomarkers. *J Intern Med*. 2019 Jun;285(6):624-34. doi: 10.1111/joim.12863.
21. Adrian H, Mårten K, Salla N, Lasse V. Biomarkers of Traumatic Brain Injury: Temporal Changes in Body Fluids. *eNeuro*. 2016;3(6):ENEURO.0294-16.2016. doi: 10.1523/eneuro.0294-16.2016.
22. Krausz AD, Korley FK, Burns MA. The Current State of Traumatic Brain Injury Biomarker Measurement Methods. *Biosensors (Basel)*. 2021 Sep 7;11(9):319. doi: 10.3390/bios11090319.
23. Ghaith HS, Nawar AA, Gabra MD, Abdelrahman ME, Nafady MH, Bahbah EI, et al. A Literature Review of Traumatic Brain Injury Biomarkers. *Mol Neurobiol*. 2022 Jul;59(7):4141-58. doi: 10.1007/s12035-022-02822-6.
24. Das M, Mohapatra SS, Mohapatra S. Chapter 5. The role of autoimmunity after traumatic brain injury. En: Wu AHB, Peacock WF, eds. *Biomarkers for Traumatic Brain Injury*. Londres: Academic Press - Elsevier; 2020. p. 55-66. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-816346-7.00005-1>.
25. Hiskens MI, Mengistu TS, Li KM, Fenning AS. Systematic Review of the Diagnostic and Clinical Utility of Salivary microRNAs in Traumatic Brain Injury (TBI). *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 29;23(21):13160. doi: 10.3390/ijms232113160.
26. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(9):790-799. doi:10.1016/j.recesp.2021.06.016.
27. Hicks SD, Onks C, Kim RY, Zhen KJ, Loeffert J, Loeffert AC, et al. Refinement of saliva microRNA biomarkers for sports-related concussion. *J Sport Health Sci*. 2023 May;12(3):369-78. doi: 10.1016/j.jshs.2021.08.003.
28. Tabor J, La P, Kline G, Wang M, Bonfield S, Machan M, et al. Saliva Cortisol as a Biomarker of Injury in Youth Sport-Related Concussion. *J Neurotrauma*. 2023 Feb;40(3-4):296-308. doi: 10.1089/neu.2022.0190.
29. Monroe DC, Thomas EA, Cecchi NJ, Granger DA, Hicks JW, Small SL. Salivary S100 calcium-binding protein beta (S100B) and neurofilament light (NfL) after acute exposure to repeated head impacts in collegiate water polo players. *Sci Rep*. 2022 Mar 2;12(1):3439. doi: 10.1038/s41598-022-07241-0.
30. Machan M, Tabor JB, Wang M, Sutter B, Wiley JP, Mychasiuk R, et al. The Impact of Concussion, Sport, and Time in Season on Saliva Telomere Length in Healthy Athletes. *Front Sports Act Living*. 2022;4:816607. doi: 10.3389/fspor.2022.816607.
31. Pin E, Petricoin EF, Cortes N, Bowman TG, Andersson E, Uhlén M, et al. Immunoglobulin A Autoreactivity toward Brain Enriched and Apoptosis-Regulating Proteins in Saliva of Athletes after Acute Concussion and Subconcussive Impacts. *J Neurotrauma*. 2021 Sep 1;38(17):2373-83. doi: 10.1089/neu.2020.7375.
32. Seeger TA, Tabor J, Sick S, Schneider KJ, Jenne C, La P, et al. The Association of Saliva Cytokines and Pediatric Sports-Related Concussion Outcomes. *J Head Trauma Rehabil*. 2020;35(5):354-62. doi: 10.1097/htr.0000000000000605.
33. LaRocca D, Barns S, Hicks SD, Brindle A, Williams J, Uhlig R, et al. Comparison of serum and saliva miRNAs for identification and characterization of mTBI in adult mixed martial arts fighters. *PLoS One*. 2019;14(1):e0207785. doi: 10.1371/journal.pone.0207785

34. Fedorchak G, Rangnekar A, Onks C, Loeffert AC, Loeffert J, Olympia RP, et al. Saliva RNA biomarkers predict concussion duration and detect symptom recovery: a comparison with balance and cognitive testing. *J Neurol*. 2021 Nov;268(11):4349-61. doi: 10.1007/s00415-021-10566-x.
35. Tator C, Starkes J, Dolansky G, Quet J, Michaud J, Vassilyadi M. Fatal Second Impact Syndrome in Rowan Stringer, A 17-Year-Old Rugby Player. *Can J Neurol Sci*. 2019 May;46(3):351-4. doi: 10.1017/cjn.2019.14.
36. Di Pietro V, O'Halloran P, Watson CN, Begum G, Acharjee A, Yakoub KM, et al. Unique diagnostic signatures of concussion in the saliva of male athletes: the Study of Concussion in Rugby Union through MicroRNAs (SCRUM). *Br J Sports Med*. 2021 Dec;55(24):1395-404. doi: 10.1136/bjsports-2020-103274.
37. La Fontaine MF, Hohn AN, Leahy CL, Weir JP, Testa AJ. Observations from a prospective small cohort study suggest that CGRP genes contribute to acute posttraumatic headache burden after concussion. *Front Neurol*. 2022;13:947524. doi: 10.3389/fneur.2022.947524.
38. Hardaker N, King D, Hume PA, Stewart T, Sims S, Basu I, et al. Female RNA concussion (FeRNAC) study: assessing hormone profiles and salivary RNA in females with concussion by emergency departments in New Zealand: a study protocol. *BMC Neurol*. 2024 May 2;24(1):149. doi: 10.1186/s12883-024-03653-9.
39. Shekleton JA, Parcell DL, Redman JR, Phipps-Nelson J, Ponsford JL, Rajaratnam SM. Sleep disturbance and melatonin levels following traumatic brain injury. *Neurology*. 2010 May 25;74(21):1732-8. doi: 10.1212/wnl.0b013e3181e0438b.
40. CONMEBOL. Artículo 96° – Sustitución ante sospecha de traumatismo craneoencefálico y conmoción cerebral [Internet]. 2024 May 21. Disponible en: <https://www.conmebol.com/noticias/cambio-en-el-reglamento-para-la-conmebol-copa-america/>.

9. ANEXOS

9.1 ANEXO I. FIGURAS

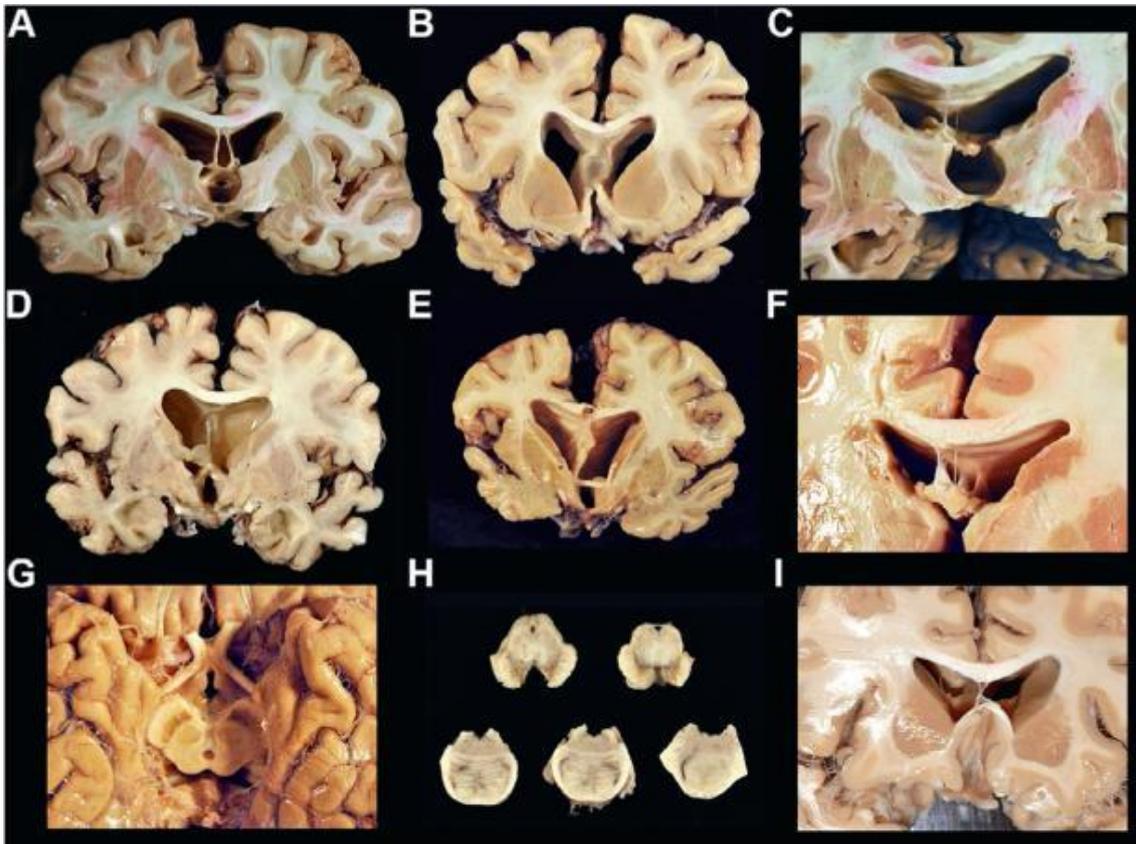


Figura 1. Características neuropatológicas macroscópicas de la ETC. Se observa una atrofia cerebral difusa en estructuras del lóbulo temporal como el hipocampo, la amígdala y la corteza entorrinal, con un ensanchamiento desproporcionado de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo. También se aprecia atrofia a nivel diencefálico y de los cuerpos mamilares, alteraciones del septo pelúcido y despigmentación de la sustancia negra (G, H) y del locus cerúleo (H). **Fuente:** Mckee & Daneshvar, 2015.¹¹

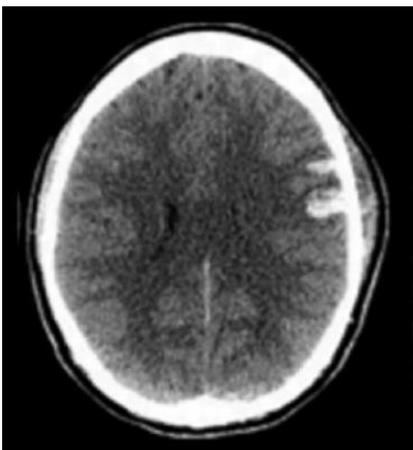


Figura 4. TC craneal con hemorragia intraparenquimatosa en un joven de 27 años, atleta profesional de hockey sobre hielo, tras sufrir un TCE. **Fuente:** Bigler, 2018.¹⁶

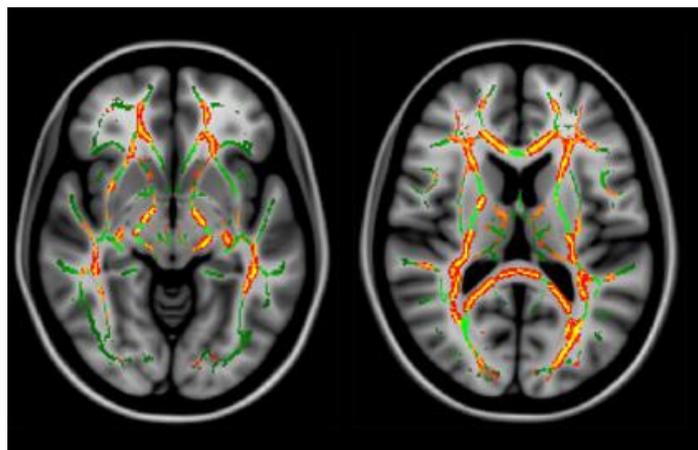


Figura 5. Alteración generalizada de la sustancia blanca en boxeadores aficionados mediante procesamiento de imágenes por tensor de difusión en RM. **Fuente:** Bigler, 2018.¹⁶

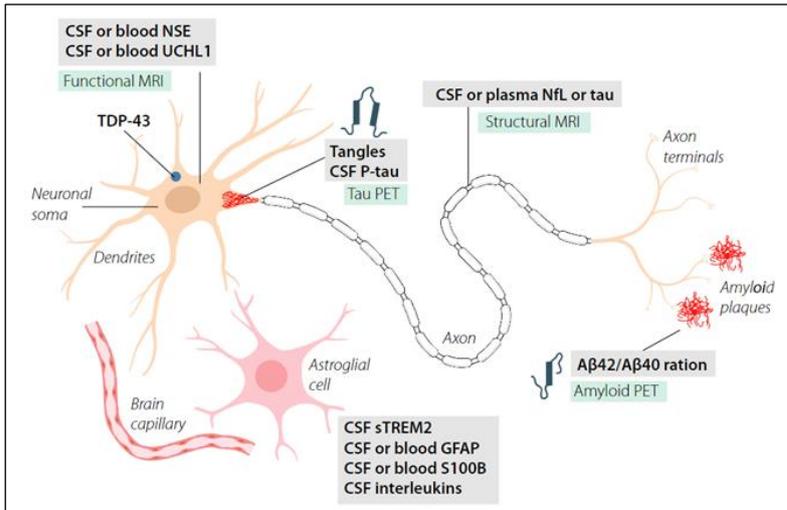


Figura 6. Esquema de los principales biomarcadores candidatos para el diagnóstico de los TCE en el SNC. **Fuente:** Zetterberg et al., 2019.²⁰

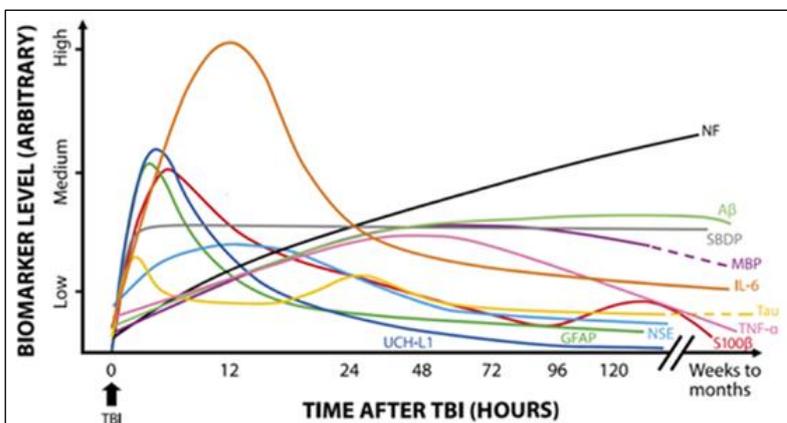


Figura 8. Representación gráfica de la cinética de los principales biomarcadores en fluidos de los TCE **Fuente:** Adrian et al., 2016.²¹

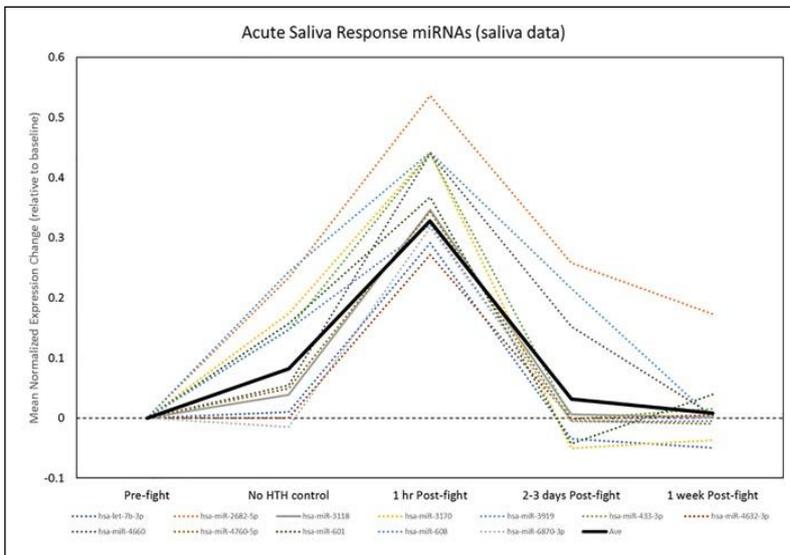


Figura 14. Respuesta aguda e inmediata en la expresión de algunos miARN medidos en muestras salivales de luchadores de MMA una hora después del combate. **Fuente:** LaRocca et al., 2019.³³

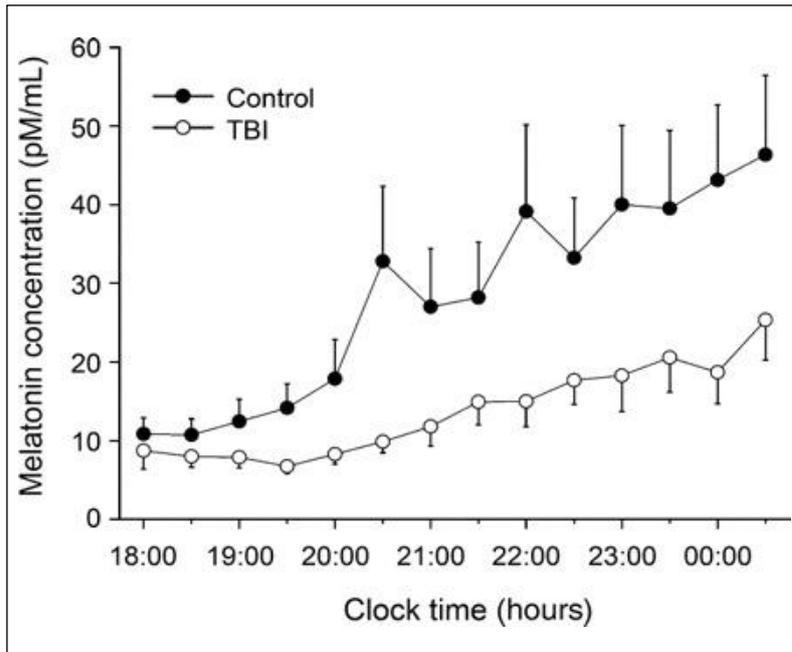


Figura 15. Diferencias significativas ($p = 0,031$) en la concentración de melatonina salival entre pacientes con TCE y los controles. Mediciones realizadas cada media hora durante el periodo de muestreo (18:00 - 00:30). **Fuente:** Shekleton et al., 2010.³⁹

9.2 ANEXO II. TABLAS

Tabla 6. Evaluación de calidad. **Fuente:** EP.

ESTUDIO	REVISTA O MEDIO DE PUBLICACIÓN	PROGRAMA CASPe	JIF (2022)	JCI (2022)
Hicks et al. (2023)	Journal of Sport and Health Science	✓	12,2 (Q1)	2,23 (Q1)
Tabor et al. (2023)	Journal of Neurotrauma	✓	4,2 (Q2)	1,0 (Q2)
Gu et al. (2022)	Revista Brasileira de Medicina do Esporte	X	0,652 (Q4)	0,17 (Q4)
Monroe et al. (2022)	Scientific Reports	✓	4,6 (Q2)	1,06 (Q1)
Machan et al. (2022)	Frontiers in Sports and Active Living	✓	2,7 (-)	0,86 (Q2)
Pin et al. (2021)	Journal of Neurotrauma	✓	4,2 (Q2)	1,0 (Q2)
Seeger et al. (2020)	Journal of Head Trauma Rehabilitation	✓	2,4 (Q1-Q3)	0,95 (Q2)
LaRocca et al. (2019)	PLoS One	✓	3,7 (Q2)	0,91 (Q1)

JIF: JOURNAL IMPACT FACTOR, JCI: JOURNAL CITATION INDICATOR.

Tabla 8. Puntos clave en el manejo de los TCE en el deporte. **Fuente:** EP a partir de Patricios et al., 2022.³

N.º	R	DEFINICIÓN
1	RECONOCER (<i>RECOGNISE</i>)	Reconocer un TCE atendiendo a la definición establecida de CC relacionada con el deporte, a pesar de que esta no proporciona criterios diagnósticos específicos.
2	REDUCIR (<i>REDUCE</i>)	Reducir los TCE centrándose en las estrategias de prevención primaria como la actualización de normativas, equipos de protección personal o planes de entrenamiento.
3	RETIRAR (<i>REMOVE</i>)	Sustituir al jugador del terreno de juego ante la sospecha de una posible CC tras la evaluación por parte del personal sanitario a pie de campo en la fase aguda (SCAT6).
4	REVALUAR (<i>RE-EVALUATE</i>)	Realizar otra evaluación al deportista en la fase subaguda, tras 72 h., para valorar las manifestaciones clínicas, barajar posibles intervenciones terapéuticas y monitorear la recuperación (SCOAT6).
5	REPOSO Y EJERCICIO (<i>REST AND EXERCISE</i>)	Mantener un reposo relativo, que no estricto, acompañado del desempeño de las AVD, con un menor tiempo frente a pantallas y ejercicio físico leve como caminar, las 24-48 h. posteriores al TCE.
6	REMITIR (<i>REFER</i>)	Remitir al deportista a un centro médico especializado en el tratamiento de CC si algunos síntomas como la cefalea o las manifestaciones oculomotoras persisten.
7	REHABILITACIÓN (<i>REHABILITATION</i>)	Rehabilitación específica, como el tto. cervicovestibular para mitigar mareos y cervicalgias, y rehabilitación general para una recuperación global y la reincorporación al deporte.
8	RECUPERACIÓN (<i>RECOVERY</i>)	Recuperación clínica basada en diferentes factores de estudios de investigación: evaluación de los informes de síntomas, medidas de retorno a la actividad, biomarcadores...
9	RETORNO AL APRENDIZAJE (<i>RETURN-TO-LEARN</i>)	Facilitar el regreso al aprendizaje a los niños y adultos jóvenes, junto con el personal docente, dándoles descansos frecuentes en las tareas cognitivas, tiempo adicional para realizar deberes o exámenes, etc.
10	RETORNO AL DEPORTE (<i>RETURN-TO-SPORT</i>)	Retorno a la práctica deportiva de forma individualizada mediante ejercicio aeróbico por debajo del umbral de síntomas en un entorno seguro y supervisado, siendo la media 20 días aproximadamente.
11	RECONSIDERAR (<i>RECONSIDER</i>)	Reconsiderar los posibles problemas de salud cerebral a largo plazo en los exdeportistas como el deterioro cognitivo y la demencia, las enfermedades neurológicas o distintos problemas de salud mental.
12	RETIRASE (<i>RETIRE</i>)	Valorar la retirada en base a una evaluación clínica multidisciplinar exhaustiva, el tipo de deporte y la voluntad del deportista, así como su disposición psicológica para tomar una decisión informada.
13	REFINAR (<i>REFINE</i>)	Refinar conceptos, escalas de valoración, protocolos de actuación y normativa deportiva para niños en el deporte base y personas con discapacidad en el deporte adaptado.