



PREVENCIÓN DEL TRAUMA EN LA CABEZA: ¿EXISTE UN PAPEL PARA LA SUPLEMENTACIÓN NUTRICIONAL?

Jonathan M. Oliver, PhD.; Anthony J. Anzalone, M.S. | Grupo de Investigación de Conmoción en el Deporte | Departamento de Kinesiólogía | Universidad Cristiana de Texas | Fort Worth, TX | EUA

PUNTOS CLAVE

- Las conmociones cerebrales relacionadas con el deporte son una preocupación creciente en salud pública, ocurriendo ~1.6-3.8 millones anualmente en los Estados Unidos. Sin embargo, al considerar solo las conmociones relacionadas con el deporte se subestima la importancia de los impactos en la cabeza que no producen conmociones ocurridos en los deportes de contacto.
- Los impactos que producen conmociones y los que no, ocurridos durante la participación prolongada en deportes de contacto pueden producir alteraciones neurológicas a largo plazo y aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas.
- Además de ser poco exitosas, las intervenciones farmacológicas que buscan mitigar el daño asociado con el traumatismo craneal se han enfocado solamente en el tratamiento y no en la prevención. Un problema común para la terapia farmacológica dirigida radica en el concepto de que los medicamentos son generalmente diseñados para tratar un proceso específico relacionado con los eventos patológicos de la lesión. En el traumatismo craneal, la cascada de lesiones es multifacética, y por lo tanto, se justifican las intervenciones dirigidas a múltiples patologías.
- Una estrategia profiláctica que mejore tanto la integridad de la membrana neuronal como la cascada metabólica post-lesión, sería invaluable. Este tipo de intervención podría no solo mitigar los efectos perjudiciales de la conmoción, sino también aportar una mejor protección de los impactos que no producen conmociones.
- Han aparecido investigaciones pre-clínicas prometedoras sobre diversos suplementos nutricionales que incluyen a la creatina, la curcumina y el ácido docosahexaenoico (DHA) como alternativas viables a los medicamentos, para proteger contra los efectos nocivos de las lesiones que producen conmociones y aquellas que no. Biológicamente, los suplementos nutricionales pueden mitigar el daño neurológico a través de múltiples mecanismos dentro de las complejas consecuencias neuroquímicas y neurometabólicas que ocurren con impactos que producen conmociones y los que no.

INTRODUCCIÓN

Se estima que ocurren 1-6-3.8 millones de conmociones relacionadas con el deporte cada año en los Estados Unidos de América. Sin embargo, es probable que estos números subestimen el número total de conmociones relacionadas con el deporte que ocurren, ya que muchas lesiones pueden pasar desapercibidas y/o no ser reportadas al personal médico apropiado. Una conmoción, un tipo de lesión cerebral traumática leve (mTBI, por sus siglas en inglés), es el resultado tanto de fuerzas biomecánicas directas o indirectas que actúan sobre la cabeza o el cuello. Mientras que las consecuencias patológicas visibles de la lesión traumática del cerebro (por ejemplo, hemorragia o edema) no son detectables después de la conmoción, los avances tecnológicos pueden identificar el daño neuronal cuantificable asociado con ella. Además, las nuevas evidencias sugieren que los impactos que no producen conmoción, en la ausencia de un diagnóstico, producen cambios fisiopatológicos medibles como se muestra con la imagenología avanzada (Koerte et al., 2015) y cuantificación de biomarcadores en líquido (Zetterberg et al., 2013) Más aún, los traumatismos craneales que no producen conmociones y que están asociados con la participación en deportes de contacto pueden tener implicaciones importantes respecto a la salud cerebral a largo plazo (Bailes et al., 2013).

Hasta la fecha, la mayoría de las investigaciones que buscan atenuar la respuesta fisiopatológica a la lesiones se han enfocado en la intervención farmacológica posterior a la lesión. Las deficiencias de esa estrategia son evidentes porque primero descuida a aquellas conmociones que no son reportadas y segundo que no aborda la evidencia que vincula a los impactos que no producen conmociones con la salud cerebral a largo plazo. La fisiopatología de la mTBI es compleja y las intervenciones farmacéuticas generalmente se centran en un aspecto de la cascada multifacética de la lesión. Sin embargo, la mayoría de la evidencia actual se ha limitado a modelos animales, estrategias de suplementación nutricional dirigidas a mitigar los efectos deletéreos del trauma craneal, tanto los que producen conmociones como los que no, mostrando augurios considerables. Por

lo tanto, el propósito de este artículo de Sports Science Exchange es resaltar algunas de las intervenciones de suplementación nutricional que han sido utilizadas previo a la lesión. Sin embargo, antes de discutir estas intervenciones, necesitamos una breve revisión de la fisiopatología.

FISIOPATOLOGÍA DE LA LESIÓN CEREBRAL

En el deporte, las fuerzas que producen una conmoción son heterogéneas en su origen. Esto es muy diferente de los modelos animales comparativamente homogéneos de TBI y mTBI experimentales. A pesar de la inviabilidad de simular la conmoción relacionada con el deporte en el laboratorio, los modelos animales de lesión han aportado observaciones claves sobre la fisiopatología discutida aquí. Después de una lesión en la cabeza, se ven afectadas la organización estructural y bioquímica del cerebro (Barkhoudarian et al., 2016; Giza & Hovda, 2014). Las manifestaciones más grandes de las lesiones cerebrales severas como las hemorragias o el edema no se presentan después de una conmoción relacionada con el deporte. En cambio, los cambios fisiopatológicos celulares se manifiestan como alteraciones funcionales (Giza & Hovda, 2014).

Inicialmente, las fuerzas rotacionales y lineales ofensivas inducen vulnerabilidad a la integridad estructural de la membrana celular neuronal. Este estrés mecánico causa un flujo súbito en los gradientes iónicos (es decir, la salida de potasio y el ingreso de sodio y calcio) a través de la membrana celular neuronal. Conforme se altera el potencial de membrana, los neurotransmisores excitatorios son liberados de forma indiscriminada, resultando rápidamente en una propagación de la despolarización. Para restaurar los potenciales de membrana en reposo y los gradientes de concentración iónica, la neurona depende de grandes cantidades de energía en la forma de adenosin trifosfato (ATP, por sus siglas en inglés) para potenciar la bomba sodio-potasio ATPasa (Na^+/K^+). Inmediatamente después de la lesión, las necesidades metabólicas celulares se satisfacen a través de la regulación a la alza de la vía glucolítica. Sin embargo, las reducciones en el flujo sanguíneo cerebral después de una lesión resultan

en menor disponibilidad de oxígeno y glucosa, creando eventualmente un desequilibrio entre el aporte y la demanda de ATP dentro del cerebro. La crisis de energía dentro de la neurona empeora debido a un influjo celular simultáneo de calcio el cual es secuestrado en la mitocondria y contribuye a la alteración de la capacidad de la mitocondria para generar ATP a través de la vía de fosforilación oxidativa. La dependencia en las vías oxidativas anaeróbicas para cumplir con las demandas de ATP de la célula, producen una acumulación aguda de lactato y una acidosis local, así como agotamiento de la fosfocreatina (Barkhoudarian et al., 2016; Giza & Hovda, 2014). Si bien el lactato puede ser una fuente de energía para que las neuronas puedan cumplir sus demandas de ATP, para lograr mantener este proceso, la función mitocondrial y las vías aeróbicas son nuevamente necesarias (Barkhoudarian et al., 2016).

La crisis de energía provoca una depresión metabólica eventual que puede durar días después de la lesión inicial. Más aún, los desequilibrios iónicos sostenidos alteran el estado de óxido-reducción de la célula, creando un ambiente propicio para el incremento en la producción de especies de oxígeno reactivo (ROS, por sus siglas en inglés) y el estrés oxidativo resultante que disminuye la capacidad antioxidante de la célula, permitiendo el daño celular, inicialmente en la forma de peroxidación de lípidos (Giza & Hovda, 2014).

Ninguna lesión estaría completa sin una respuesta inflamatoria, y la mTBI no es la excepción, ya que existe evidencia de una respuesta inmunitaria local después de la lesión experimental en la cabeza (Giza & Hovda, 2014). Posterior a la lesión, la microglia, células inmunitarias residentes en el cerebro, se encuentran activadas. Se observa evidencia adicional de una respuesta inmune a través de los genes proinflamatorios y un incremento en el número de citocinas proinflamatorias. La respuesta inflamatoria posterior a la lesión puede ser de naturaleza neuroprotectora. Sin embargo, la inflamación neural prolongada puede ser responsable de las complicaciones a largo plazo de la mTBI y tal vez las lesiones repetitivas que no producen conmociones, también resulten en una inflamación neural prolongada.

CREATINA Y LESIÓN CEREBRAL

La creatina (Cr; N-aminoimidometil-N-metilglicina) se sintetiza endógenamente de la glicina, arginina y S-adenosil-L-metionina en los riñones, hígado, páncreas y en menor cantidad, en el cerebro (Braissant et al., 2001), y también es consumida en la dieta (por ejemplo, carne y pescado). Junto con la crisis de energía posterior a la lesión, el acoplamiento estrecho de la creatina al sistema creatin cinasa/fosfocreatina puede ser la causa de la reducción de creatina en el cerebro, observada después de una conmoción relacionada con el deporte, lo cual parece ser dependiente de la severidad (Vagnozzi et al., 2013). El tratamiento profiláctico con creatina en modelos animales con TBI ha resultado en el mantenimiento de la homeostasis de energía medida por la reducción en la formación de ácidos grasos libres, la acumulación de lactato, y la reducción del estrés oxidativo que se produce después de la crisis de energía (Scheff & Dhillon, 2004; Sullivan et al., 2000). Scheff y Dhillon (2004) alimentaron ratas Sprague-Dawley macho con una dieta que consistía en 0.5 o 1% de monohidrato de creatina (CrM, por sus siglas en inglés) durante 2 semanas antes de la lesión (contusión cortical moderadamente controlada). Se observaron niveles más bajos tanto de ácidos grasos libres como de lactato en los animales que se alimentaron con CrM. Además, se observó un efecto dosis dependiente, de manera que aquellos animales que recibieron la mayor dosis (1%) mostraron mayor neuroprotección. Sullivan et al., (2000) reportaron resultados similares respecto a la homeostasis de energía, y también reportaron menor producción de ROS en animales alimentados con CrM. En ese estudio, los animales fueron alimentados con dietas similares en contenido de creatina, pero las dietas fueron iniciadas en diferentes intervalos de tiempo previo a la lesión. Aquellos alimentados durante un periodo mayor de tiempo obtuvieron una mayor protección, inicialmente evidenciado por la preservación del tejido. A

pesar de la evidencia que apoya las potenciales propiedades neuroprotectoras de la creatina, ningún estudio hasta la fecha ha evaluado la suplementación de creatina previo a las conmociones relacionadas con deporte o algún otra mTBI/TBI en humanos.

Mientras que la reserva de creatina total del cuerpo se puede incrementar a través del consumo de alimentos con alto contenido en creatina, el consumo adicional de productos alimenticios puede ser una preocupación para los atletas, debido al mayor consumo calórico. Se sabe que la suplementación con CrM incrementa el contenido de creatina cerebral. Por ejemplo, se ha reportado que la suplementación con 20 g de CrM en una sola dosis incrementa la reserva total de Cr cerebral, la cual era aumentada cuando el periodo de suplementación se extendía (Dechent et al., 1999). Estos autores alimentaron algunos jóvenes voluntarios sanos con 20 g de CrM en una sola dosis o 20 g de CrM repartido en dosis de 4 x 5 g por día durante 4 semanas. A pesar de que en ambos grupos se incrementó el contenido total de creatina en el cerebro, aquellos que consumieron el CrM por un periodo mayor tuvieron incrementos superiores.

CURCUMINA Y LESIÓN CEREBRAL

La Curcumina, es el principal pigmento amarillo y componente bioactivo del condimento más comúnmente utilizado en la cocina India y del Sureste Asiático, es una molécula pleiotrópica (interactúa con muchos objetivos moleculares) que tiene una larga historia en la medicina debido a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (Gupta et al., 2012). El alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs, por sus siglas en inglés) hace que el cerebro sea particularmente susceptible a la peroxidación de lípidos en la presencia de ROS (Ansari et al., 2008). Las propiedades antioxidantes de la curcumina fueron quizás mejor demostradas por Wu et al. (2006), quien alimentó a ratas Sprague-Dawley macho con una dieta regular o con una dieta alta en grasas saturadas con o sin curcumina (500 ppm) por 4 semanas antes de causar TBI (lesión por percusión con líquido). Las dietas altas en grasas saturadas incrementan la formación de radicales libres y exacerbaban los efectos negativos de la TBI en la parte cognitiva y neuroplasticidad. La suplementación con curcumina disminuyó el daño asociado con el TBI como se evidenció con niveles reducidos de proteínas oxidadas, niveles normalizados de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) y sus efectores descendentes (Wu et al., 2006). El BDNF y sus efectores descendentes juegan un papel en los procesos cognitivos, lo que fue apoyado por un mejor desempeño en el laberinto de agua de Morris por las ratas alimentadas con curcumina (Wu et al., 2006).

Las propiedades antiinflamatorias de la curcumina son principalmente atribuidas a su capacidad para reducir la inflamación al inhibir al complejo señalizador I κ B cinasa (IKK, por sus siglas en inglés), por consiguiente previniendo la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B, por sus siglas en inglés) (Jobin et al., 1999). NF- κ B regula la liberación de muchas citocinas proinflamatorias. Se ha sugerido que el edema cerebral, que puede ocurrir después de un TBI, es un resultado de la activación de la transcripción proinflamatoria del factor NF- κ B y de la interleucina 1 β (IL-1 β , citocina proinflamatoria (Laird et al., 2010). Para evaluar la hipótesis de que la curcumina confiere protección al atenuar el edema cerebral, Laird et al. (2010) inyectaron a ratones anestesiados con curcumina (75 o 150 mg/kg de peso corporal) 15 minutos antes de un TBI (impacto cortical controlado). El tratamiento previo con curcumina atenuó el edema cerebral como se midió con el contenido cerebral de agua, independientemente de la dosis. Sin embargo, solo la dosis alta (150 mg/kg) redujo la expresión de IL-1 β . Estos resultados sugirieron que las propiedades antiinflamatorias de la curcumina en relación con la lesión cerebral son dependientes de las dosis. Sin embargo, los efectos neuroprotectores de la curcumina no están limitados a las propiedades antioxidativas o antiinflamatorias. El mantenimiento de la homeostasis de la energía a través de la modulación

de la vía proteína-cinasa activada por AMP (AMPK, por sus siglas en inglés)/ proteína-2 de desacoplamiento mitocondrial (UCP-2, por sus siglas en inglés) puede ser otro blanco potencial para la curcumina. Se reportó un incremento en las proteínas mitocondriales, incluyendo AMPK, por Sharma et al. (2009) después de una dieta de 4 semanas con curcumina antes de un mTBI (lesión leve por percusión con líquido).

Aunque hasta la fecha no hay estudios que se hayan hecho en humanos, un principal obstáculo a vencer es la baja biodisponibilidad de la curcumina comercialmente disponible, en la forma de cúrcuma. La pobre solubilidad, la baja absorción desde el intestino, el metabolismo rápido y la eliminación sistémica rápida son todas limitaciones al potencial terapéutico de la curcumina (Anand et al., 2007). Mientras que las altas dosis de curcumina (10-12 g) han resultado en mínima a ninguna aparición en la circulación (Lao et al., 2006), se han utilizado varios métodos para incrementar la biodisponibilidad de la curcumina con diversos grados de éxito con un número de formulaciones únicas que ganan la distinción de generalmente reconocidas como seguras (GRAS, por sus siglas en inglés) por parte de la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos.

ÁCIDO DOCOSAHEXAENOICO Y LESIÓN CEREBRAL

El ácido docosahexaenoico (DHA) es un ácido graso omega (ω -3), encontrado en la mayoría de los tejidos de mamíferos, pero es dentro del sistema nervioso central (SNC) donde está altamente enriquecido y es 100 veces más abundante en el SNC de los mamíferos que el ácido eicosapentaenoico (EPA), otro ácido graso ω -3. Incluso en la ausencia de la manipulación dietética, se encontró que el DHA neuronal se reduce significativamente después de una TBI experimental (Wu et al., 2014). En los roedores, la restricción dietética de DHA provoca una mayor respuesta a la TBI experimental como se evidencia por las alteraciones neurofisiológicas y funcionales (Desai et al., 2014). Aunque aún no se ha encontrado un mecanismo preciso que apoye estos hallazgos, no se puede subestimar la importancia del DHA en el SNC.

Existe gran evidencia que sugiere que los roedores suplementados con DHA previo a la TBI experimental muestran mejor resiliencia a la lesión cerebral con resultados funcionales que reflejan a aquellos indicadores biológicos de lesión. Sobretodo, la suplementación con DHA previo a la lesión disminuye el daño de la sustancia blanca. El mecanismo por el cual se preserva la integridad de la sustancia blanca es multidimensional y no se comprende por completo, pero existe evidencia de que la suplementación con DHA aporta protección metabólica por medio de la reducción del flujo de calcio posterior a la lesión (Wang et al., 2003) de este modo disipa la citotoxicidad del glutamato posterior a la lesión (Wang et al., 2003) y suprime la disfunción mitocondrial y un desarrollo eventual de las ROS (Wu et al., 2007).

El efecto neuroprotector atribuido a la suplementación con DHA es provocado a varias dosis en modelos con roedores de TBI, pero el mayor efecto se observa a una dosis correspondiente a 40 mg/kg/día (Mills et al., 2011) que corresponde a la dosis de \sim 3.6 g/día en un atleta de 90 kg. Las fuentes dietéticas de ácidos grasos ω -3 son limitadas, ya que las principales productoras de DHA y EPA son las algas de aguas frías y el pescado la principal fuente alimentaria. Por lo tanto, el consumo mundial es bajo y se recomienda la suplementación nutricional. La suplementación se logra fácilmente, ya que existe una relación dosis-dependiente en la cual las concentraciones del fosfolípido DHA en plasma se incrementan hasta una dosis de \sim 2 g/día después de la cual cualquier otro incremento en la dosis es insignificante en la concentración de fosfolípidos en plasma (Arterburn et al., 2006).

A pesar de la evidencia que sugiere un efecto neuroprotector de la suplementación nutricional, hasta la fecha muy pocos estudios se han realizado en humanos. Esto puede ser debido a las dificultades logísticas de

llevar a cabo estudios bien diseñados y a gran escala en poblaciones atléticas. Para este fin, nuestro grupo de investigación recientemente buscó los efectos de la suplementación con DHA en un marcador biológico de la sangre para trauma encefálico en jugadores de fútbol americano (Oliver et al., 2016). Si bien se excluyeron las conmociones, se sabe que el trauma encefálico rutinario que está asociado con una temporada de fútbol americano resulta en daños neurofisiológicos detectables que pueden ser observados a través de imagenología avanzada (Koerte et al., 2015) y la cuantificación de marcadores biológicos en sangre (Oliver et al., 2016). En nuestro estudio, los jugadores de fútbol americano fueron asignados aleatoriamente en un grupo control o con DHA en diferentes dosis (2, 4 o 6 g/día). Las dosis mayores fueron asignadas según el tamaño y nivel de actividad física de los jugadores, ya que se sabe que ambos afectan los ácidos grasos circulantes. Se realizaron muestras de sangre durante toda la temporada en lapsos de tiempo específicos que correspondían a los cambios en el número y magnitud de los impactos en la cabeza. Basados en nuestros datos, se concluyó que la suplementación con DHA, sin importar la dosis, disminuye el daño axonal el cual es característico de la mTBI. También fue el predictor más sensible de daño axonal cuando se midió el polipéptido neurofilamentar ligero (Nf-L, por sus siglas en inglés) en suero (Zetterberg et al., 2013). Sin embargo la inferencia de estos datos fue limitada debido a que existieron diferentes restricciones que incluyen una muestra pequeña y la imposibilidad de monitorear el impacto en la cabeza a través de sistemas de telemetría. Una evaluación adicional de los resultados sugiere que el tratamiento con dosis baja (2 g/día) fue asociado con mayor disminución en los traumatismos craneales medido por el Nf-L en suero (Oliver et al., 2016).

RESUMEN Y APLICACIONES PRÁCTICAS

Los atletas que participan en deportes de contacto están rutinariamente expuestos a impactos que pueden resultar en una conmoción relacionada con el deporte. Sin embargo, incluso en la ausencia de un diagnóstico, los impactos rutinarios que no causan una conmoción en naturaleza, también resultan en daño neuronal que puede llevar a efectos a largo plazo sobre la salud cerebral. A pesar del uso de cascos en algunos deportes de contacto, estos no previenen o reducen el efecto de los impactos. Las investigaciones han sido principalmente limitadas al tratamiento después de la lesión, pero dado que esos golpes que no causan conmoción producen un daño neuronal y el hecho de que un gran porcentaje de conmociones no se reportan, la prevención de los efectos deletéreos del traumatismo craneal merece mayor atención. A este respecto, la suplementación nutricional merece más estudios y discusiones. A diferencia de los tratamientos farmacéuticos que pueden apuntar a un solo mecanismo, la suplementación nutricional tiene el potencial de apuntar a múltiples vías en los complejos eventos secundarios que ocurren después de una lesión.

Las intervenciones con suplementación nutricional presentadas aquí (creatina, curcumina, DHA) se han estudiado extensivamente en modelos animales. Además, existe una gran cantidad de investigaciones que evalúan el efecto de la suplementación nutricional en humanos que sufren de otras alteraciones neurológicas y que afectan vías similares asociadas con los impactos que producen conmociones y los que no. Sin embargo, existe poca investigación en el potencial de estos nutrientes para prevenir y/o reducir los efectos adversos asociados con tales impactos. Mientras que se requiere más investigación, la evidencia en modelos animales apoya el uso de estos nutrientes para la neuroprotección. Como siempre, los nutriólogos deportivos, atletas y entrenadores deben asegurarse de que los suplementos que están probando con los atletas pasen todas las regulaciones requeridas por instituciones de supervisión.

REFERENCIAS

- Anand, P., A.B. Kunnumakkara, R.A. Newman, and B.B. Aggarwal (2007). Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol. Pharm.* 4:807-818.
- Ansari, M.A., K.N. Roberts, and S.W. Scheff (2008). Oxidative stress and modification of synaptic proteins in hippocampus after traumatic brain injury. *Free. Radical. Bio. Med.* 45:443-452.
- Arterburn, L.M., E.B. Hall, and H. Oken (2006). Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 83:1467S-S1476S.
- Bailes, J.E., A.L. Petraglia, B.I. Omalu, E. Nauman, and T. Talavage (2013). Role of subconcussion in repetitive mild traumatic brain injury: a review. *J. Neurosurg.* 119:1235-1245.
- Barkhoudarian, G., D.A. Hovda, and C.C. Giza (2016). The molecular pathophysiology of concussive brain injury—an update. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 27:373-393.
- Braissant, O., H. Henry, M. Loup, B. Eilers, and C. Bachmann (2001). Endogenous synthesis and transport of creatine in the rat brain: an in situ hybridization study. *Mol. Brain. Res.* 86:193-201.
- Dechent, P., P. Pouwels, B. Wilken, F. Hanefeld, and J. Frahm (1999). Increase of total creatine in human brain after oral supplementation of creatine-monohydrate. *Am. J. Physiol.* 277:R698-R704.
- Desai, A., K. Kevala, and H.-Y. Kim (2014). Depletion of brain docosahexaenoic acid impairs recovery from traumatic brain injury. *PLoS One.* 9:e86472.
- Giza, C.C., and D.A. Hovda (2014). The new neurometabolic cascade of concussion. *Neurosurgery* 75:S24-S33.
- Gupta, S.C., S. Patchva, W. Koh, and B.B. Aggarwal (2012). Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 39:283-299.
- Jobin, C., C.A. Bradham, M.P. Russo, B. Juma, A.S. Narula, D.A. Brenner, and R.B. Sartor (1999). Curcumin blocks cytokine-mediated NF- κ B activation and proinflammatory gene expression by inhibiting inhibitory factor I- κ B kinase activity. *J. Immunol.* 163:3474-3483.
- Koerte, I.K., A.P. Lin, A. Willems, M. Muehlmann, J. Hufschmidt, M.J. Coleman, I. Green, H. Liao, D.F. Tate, and E.A. Wilde (2015). A review of neuroimaging findings in repetitive brain trauma. *Brain. Pathol.* 25:318-349.
- Laird, M.D., S. Sukumari Ramesh, A.E. Swift, S.E. Meiler, J.R. Vender, and K.M. Dhandapani (2010). Curcumin attenuates cerebral edema following traumatic brain injury in mice: a possible role for aquaporin-4? *J. Neurochem.* 113:637-648.
- Lao, C.D., M.T. Ruffin, D. Normolle, D.D. Heath, S.I. Murray, J.M. Bailey, M.E. Boggs, J. Crowell, C.L. Rock, and D.E. Brenner (2006). Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complement Altern. Med.* 6:10.
- Mills, J.D., K. Hadley, and J.E. Bailes (2011). Dietary supplementation with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in traumatic brain injury. *Neurosurgery* 68:474-481.
- Oliver, J.M., M.T. Jones, K.M. Kirk, D.A. Gable, J.T. Repshas, T.A. Johnson, U. Andreasson, N. Norgren, K. Blennow, and H. Zetterberg (2016). Effect of docosahexaenoic acid on a biomarker of head trauma in American football. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 48:974-982.
- Scheff, S.W., and H.S. Dhillon (2004). Creatine-enhanced diet alters levels of lactate and free fatty acids after experimental brain injury. *Neurochem. Res.* 29:469-479.
- Sharma, S., Y. Zhuang, Z. Ying, A. Wu, and F. Gomez-Pinilla (2009). Dietary curcumin supplementation counteracts reduction in levels of molecules involved in energy homeostasis after brain trauma. *Neuroscience* 161:1037-1044.
- Sullivan, P.G., J.D. Geiger, M.P. Mattson, and S.W. Scheff (2000). Dietary supplement creatine protects against traumatic brain injury. *Ann. Neurol.* 48:723-729.
- Vagnozzi, R., S. Signoretti, R. Floris, S. Marziali, M. Manara, A.M. Amorini, A. Belli, V. Di Pietro, S. D'Urso, and F.S. Pastore (2013). Decrease in N-acetylaspartate following concussion may be coupled to decrease in creatine. *J. Head Trauma Rehabil.* 28:284-292.
- Wang, X., X. Zhao, Z.-Y. Mao, X.-M. Wang, and Z.-L. Liu (2003). Neuroprotective effect of docosahexaenoic acid on glutamate-induced cytotoxicity in rat hippocampal cultures. *Neuroreport* 14:2457-2461.
- Wu, A., Z. Ying, and F. Gomez-Pinilla (2006). Dietary curcumin counteracts the outcome of traumatic brain injury on oxidative stress, synaptic plasticity, and cognition. *Exp. Neurol.* 197:309-317.
- Wu, A., Z. Ying, and F. Gomez-Pinilla (2007). Omega-3 fatty acids supplementation restores mechanisms that maintain brain homeostasis in traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* 24:1587-1595.

- Wu, A., Z. Ying, and F. Gomez-Pinilla (2014). Dietary strategy to repair plasma membrane after brain trauma implications for plasticity and cognition. *Neurorehabil. Neural. Repair* 28:75-84.
- Zetterberg, H., D.H. Smith, and K. Blennow (2013). Biomarkers of mild traumatic brain injury in cerebrospinal fluid and blood. *Nat. Rev. Neurol.* 9:201-210.

TRADUCCIÓN

Este artículo ha sido traducido y adaptado de: Oliver, J. (2018). Prevention of head trauma: Is there a role for nutritional Supplementation? *Sports Science Exchange* 190, Vol. 29, No. 190, 1-4, por el Dr. Samuel Alberto García Castrejón.