

# Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth – Charcot–Marie–Tooth disease

Authored by  
**memjavad**

November 14, 2025

## RECOMMENDED CITATION

memjavad (2025). *Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth – Charcot–Marie–Tooth disease*. Spanish Psychological Databases. Retrieved from <https://spanish.arabpsychology.com/?p=4384>

## Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT)

**Primary Disciplinary Field(s):** Neurología, Genética Humana

### 1. Definición Central y Clasificación

La Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) constituye un grupo heterogéneo de neuropatías periféricas hereditarias que se caracterizan por la disfunción progresiva de los nervios periféricos. Se la reconoce como la neuropatía hereditaria más prevalente, afectando aproximadamente a 1 de cada 2.500 personas a nivel global. La patología incide primariamente en los nervios que controlan el movimiento y la sensibilidad en las extremidades, lo que resulta en una debilidad muscular progresiva y una pérdida sensorial, predominantemente en las regiones distales de las piernas y los brazos.

La clasificación de la CMT se establece a través de criterios clínicos, electrofisiológicos y genéticos. Tradicionalmente, la enfermedad se subdivide en dos tipos principales basados en el sitio de la afectación nerviosa. El **CMT Tipo 1 (CMT1)** se define como desmielinizante, caracterizado por una velocidad de conducción nerviosa marcadamente lenta debido a defectos en la vaina de mielina. En contraste, el **CMT Tipo 2 (CMT2)** es de naturaleza axonal, donde el daño primario ocurre en el axón, manifestándose con una reducción en la amplitud del potencial de acción muscular compuesto, mientras que las velocidades de conducción nerviosa permanecen relativamente conservadas.

La complejidad genética ha llevado a la identificación de subtipos adicionales esenciales para el diagnóstico preciso. Estos incluyen la **CMT Tipo 3** (formas graves de inicio temprano), la **CMT Tipo 4** (formas con herencia autosómica recesiva) y la **CMT ligada al cromosoma X (CMTX)**. Dada la implicación de más de 100 genes en el espectro de la CMT, la clasificación moderna depende cada vez más de la identificación precisa de la mutación genética subyacente, lo que confirma la naturaleza altamente diversa de esta condición neurológica.

### 2. Etimología y Desarrollo Histórico

La enfermedad fue nombrada en honor a los tres médicos que proporcionaron descripciones clínicas detalladas y simultáneas de la afección en 1886: los neurólogos franceses **Jean-Martin Charcot** y **Pierre Marie**, trabajando en París, y el médico británico **Howard Henry Tooth**, en Cambridge. Sus observaciones se centraron en la atrofia muscular progresiva que comenzaba en los pies y ascendía gradualmente, junto con las características deformidades esqueléticas, como el pie cavo, que eran sellos distintivos de la neuropatía hereditaria.

El trabajo pionero de Charcot, Marie y Tooth fue crucial para diferenciar esta condición de otras patologías neuromusculares, como las atrofas musculares espinales o las miopatías puras. Al

establecer la naturaleza hereditaria y la cronicidad de la enfermedad, lograron consolidarla como una entidad clínica independiente. Es notable que Charcot y Marie se enfocaron principalmente en lo que hoy se reconoce como la forma desmielinizante (CMT1), mientras que la descripción de Tooth también ayudó a perfilar las características troncales y progresivas de la afectación nerviosa.

El desarrollo histórico crucial que transformó la comprensión de la CMT ocurrió con el avance de la genética molecular a finales del siglo XX. En la década de 1990, se descubrió que la causa más frecuente de CMT1A era una duplicación en el gen **PMP22**, localizado en el cromosoma 17. Este hallazgo no solo proporcionó la primera base molecular para la enfermedad, sino que también redefinió la CMT, pasando de ser una descripción puramente sindrómica a una enfermedad definida por su etiología molecular específica, impulsando la búsqueda y el descubrimiento de la vasta red de genes causantes.

### 3. Fisiopatología y Mecanismos Genéticos

La CMT es el resultado de mutaciones en genes que codifican proteínas esenciales para el mantenimiento estructural y funcional de los axones o de la vaina de mielina que envuelve y aísla estos axones. El mecanismo patológico primario es lo que determina la clasificación electrofisiológica entre los tipos desmielinizantes y axonales, aunque existe una compleja interacción entre ambos procesos a medida que la enfermedad progresa.

En el caso de la **CMT1**, el defecto reside en la célula de Schwann, la célula glial responsable de la síntesis de la mielina en el sistema nervioso periférico. Mutaciones, particularmente la duplicación del gen **PMP22**, causan una sobreexpresión o disfunción de las proteínas de la mielina. Esto conduce a una mielinización anómala, resultando en ciclos repetitivos de desmielinización y remielinización ineficaz. Este proceso es visible histológicamente como las características "formaciones de bulbos de cebolla" y se traduce funcionalmente en una transmisión nerviosa extremadamente lenta, comprometiendo la señalización eléctrica y causando, secundariamente, la degeneración del axón a largo plazo.

La **CMT2**, en cambio, se origina por un defecto primario en el propio axón neuronal. Los genes implicados en CMT2 suelen estar relacionados con procesos cruciales como el transporte axonal de larga distancia, la homeostasis mitocondrial o la integridad del citoesqueleto, como es el caso de las mutaciones en **MFN2** (Mitofusina 2). El daño directo al axón provoca su degeneración retrógrada, lo que disminuye el número de fibras nerviosas funcionales y, por ende, reduce la amplitud del potencial de acción. Aunque la mielina puede ser inicialmente normal, la pérdida del axón induce eventualmente una pérdida secundaria de la vaina de mielina circundante.

El patrón de herencia es variable, siendo el más común el autosómico dominante. Sin embargo, también se encuentran patrones autosómicos recesivos (típicos de las formas más graves o

CMT4) y ligados al cromosoma X (CMTX), implicando generalmente al gen **GJB1**. El conocimiento detallado de la base genética no solo es vital para el consejo genético familiar, sino que también es fundamental para el diseño de terapias dirigidas, ya que la intervención terapéutica debe modular el mecanismo molecular específico de cada subtipo.

#### 4. Manifestaciones Clínicas y Progresión

La CMT se caracteriza por un inicio de síntomas típicamente insidioso y una progresión lenta a lo largo de décadas, aunque la severidad y la edad de aparición son altamente dependientes del subtipo genético. La mayoría de los pacientes comienzan a notar síntomas durante la infancia o la adolescencia, aunque las formas leves pueden permanecer asintomáticas hasta la edad adulta tardía.

Los síntomas iniciales se localizan predominantemente en las extremidades inferiores. La manifestación cardinal es la **debilidad muscular distal**, que afecta a los músculos distales de las piernas, en particular los peroneos. Esta debilidad provoca la incapacidad para levantar el antepié durante la marcha (pie caído o *foot drop*), lo que obliga a los pacientes a adoptar una marcha "estépica" o de elevación exagerada de la rodilla para evitar tropezar. La atrofia muscular asociada, especialmente de la pantorrilla, confiere a las piernas una apariencia distintiva conocida como "piernas de cigüeña" o "botella de champán invertida".

Las deformidades ortopédicas son una característica central de la CMT. El **pie cavo** (arco plantar excesivamente alto) es la deformidad más común y puede ser la primera señal de la enfermedad. Con el tiempo, la debilidad progresa y puede ascender a las manos y antebrazos, causando dificultades con las habilidades motoras finas, como escribir, abotonar ropa o manipular herramientas pequeñas. Además de la debilidad motora, se produce una **pérdida sensorial** de tipo "guante y calcetín", afectando la sensibilidad vibratoria, la propiocepción y la percepción del dolor y la temperatura, lo que incrementa el riesgo de lesiones no detectadas.

Aunque la CMT es una enfermedad crónica que afecta significativamente la movilidad y la calidad de vida, raramente compromete la esperanza de vida. La progresión es variable; si bien la mayoría de los pacientes mantienen la capacidad de caminar, la necesidad de utilizar dispositivos de asistencia, como órtesis tobillo-pie (AFOs), bastones o, en casos avanzados, sillas de ruedas, aumenta inexorablemente con la edad y el grado de degeneración nerviosa acumulada.

#### 5. Diagnóstico Diferencial y Métodos de Evaluación

El proceso diagnóstico de la CMT requiere la integración de una historia clínica detallada (incluyendo un árbol genealógico exhaustivo), estudios electrofisiológicos y confirmación genética. El primer paso consiste en la sospecha clínica basada en la presentación de debilidad muscular distal simétrica, atrofia y deformidades esqueléticas, en el contexto de una progresión lenta y

antecedentes familiares de neuropatía.

Los **estudios de conducción nerviosa (ECN)** y la **electromiografía (EMG)** son herramientas fundamentales para confirmar la presencia de una neuropatía periférica y para clasificarla en el subtipo electrofisiológico. En CMT1, los ECN revelan una velocidad de conducción motora significativamente disminuida (a menudo inferior a 38 m/s en el nervio mediano). Por el contrario, en CMT2, las velocidades de conducción pueden ser normales o ligeramente reducidas, pero la amplitud de los potenciales de acción motores y sensoriales estará marcadamente reducida, reflejando la pérdida axonal.

El diagnóstico diferencial es crucial para descartar neuropatías adquiridas que pueden simular la CMT, tales como la neuropatía diabética, neuropatías inducidas por fármacos o neuropatías inflamatorias crónicas. La combinación de un inicio temprano, la naturaleza progresiva y simétrica de la debilidad, y el patrón de herencia familiar son los principales indicadores que dirigen el diagnóstico hacia una neuropatía hereditaria.

Una vez establecida la neuropatía hereditaria, la **prueba genética molecular** se convierte en el estándar de oro para la confirmación diagnóstica. Los paneles genéticos actuales permiten analizar simultáneamente los genes más frecuentemente asociados (p. ej., *PMP22*, *MFN2*, *GJB1*). La identificación de la mutación específica no solo garantiza un diagnóstico definitivo, sino que también es indispensable para el pronóstico y el asesoramiento genético familiar, y se está volviendo esencial para la elegibilidad en futuros ensayos clínicos de terapias genéticas dirigidas.

## 6. Tratamiento y Manejo Clínico

Dado que actualmente no existe una terapia curativa para la CMT, el manejo clínico se enfoca en el tratamiento sintomático, la prevención de la discapacidad y el mantenimiento de la funcionalidad. Este enfoque es inherentemente multidisciplinario, involucrando la colaboración continua entre neurólogos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, podólogos y cirujanos ortopédicos.

La **rehabilitación física** es el pilar del tratamiento. La fisioterapia se dirige a preservar la fuerza muscular residual, mejorar el equilibrio y prevenir el desarrollo de contracturas articulares. Los ejercicios de estiramiento son vitales, especialmente para contrarrestar el acortamiento del tendón de Aquiles, que exacerba las deformidades del pie. La **terapia ocupacional** ayuda a los pacientes a compensar la debilidad de las manos mediante el uso de dispositivos de asistencia y la modificación de las técnicas para las actividades de la vida diaria.

El uso de **ortesis** es esencial para mejorar la movilidad. Las órtesis tobillo-pie (AFOs) son los dispositivos más comunes, diseñados para sostener el pie en una posición neutra, contrarrestando el pie caído y estabilizando el tobillo, lo que mejora la marcha y reduce significativamente el riesgo

de caídas. En casos de deformidades graves del pie que causan dolor o inestabilidad severa, la **cirugía ortopédica** puede ser necesaria para realinear los huesos y fusionar las articulaciones (artrodesis), aunque estas intervenciones solo abordan las consecuencias mecánicas de la enfermedad.

El manejo del **dolor neuropático**, que puede ser un síntoma debilitante en muchos pacientes, requiere una evaluación cuidadosa y tratamiento farmacológico específico, a menudo con agentes como gabapentina o pregabalina. Además, es crucial que los pacientes eviten la exposición a medicamentos que se sabe que son neurotóxicos, ya que sus nervios periféricos ya están comprometidos y son particularmente sensibles a daños iatrogénicos.

## 7. Investigación Actual y Perspectivas Futuras

Los avances en la genética han catalizado una intensa investigación en CMT, con el objetivo principal de desarrollar terapias modificadoras de la enfermedad que puedan ralentizar o detener la progresión neurológica. La estrategia de investigación se ha vuelto altamente específica, dirigiéndose a los mecanismos moleculares subyacentes de cada subtipo genético.

Para la CMT1A, que representa la forma más común y está causada por la sobreexpresión de la proteína **PMP22**, las investigaciones se centran en estrategias para reducir la dosis de esta proteína. Esto incluye el desarrollo de oligonucleótidos antisentido (ASOs) y pequeñas moléculas que buscan modular la transcripción del gen *PMP22*. En modelos preclínicos, estas intervenciones han demostrado potencial para mejorar la función de la mielina y la conducción nerviosa.

En el ámbito de las formas axonales (CMT2), la investigación se enfoca en la protección y mejora de la función axonal. Esto incluye el estudio de compuestos que optimizan la dinámica mitocondrial (especialmente relevante en la CMT2A causada por **MFN2**) y aquellos que mejoran el transporte axonal. Además, la **terapia génica**, que busca introducir una copia funcional del gen defectuoso o silenciar el gen mutado, representa una vía de investigación prometedora, aunque aún se enfrenta a desafíos logísticos en la entrega eficiente de los vectores virales a los nervios periféricos.

El futuro del tratamiento de la CMT se encamina hacia la **medicina de precisión**, donde el diagnóstico molecular preciso guiará la selección de una terapia personalizada. La colaboración entre registros internacionales de pacientes y fundaciones de investigación es vital para acelerar los ensayos clínicos y garantizar que las nuevas terapias genéticas y farmacológicas puedan traducirse en beneficios clínicos tangibles para los pacientes.

## 8. Lecturas Adicionales

[Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth \(Wikipedia\)](#)

[Causas Genéticas de la CMT \(MedlinePlus\)](#)

[Biografía de Jean-Martin Charcot \(Wikipedia\)](#)

[Información sobre el gen MFN2 \(NCBI Gene\)](#)

ARABPSYCHOLOGY.COM