



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

PAPEL DE LA INFLAMACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE CHARCOT - MARIE - TOOTH

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2026

Autor: Anna Beatriz Jover Uroz

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor: Oriol Juanola Juárez

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
CHARCOT-MARIE-TOOTH.....	5
a. Genética de la enfermedad	6
b. Sintomatología de la enfermedad	9
c. Terapia actual.....	13
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	17
MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
RESULTADOS.....	20
1. PAPEL DE LA INFLAMACIÓN EN CMT	20
2. POSIBLES TRATAMIENTOS RELACIONADOS CON LA INFLAMACIÓN.....	29
DISCUSIÓN.....	33
CONCLUSIONES	36
BIBLIOGRAFÍA.....	37



RESUMEN

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) es la neuropatía hereditaria periférica más frecuente y engloba un conjunto de trastornos neuromusculares caracterizados por una degeneración progresiva de los nervios periféricos. Las principales manifestaciones clínicas incluyen debilidad muscular distal, atrofia muscular, alteraciones sensitivas y deformidades ortopédicas que afectan de forma significativa la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes. La enfermedad presenta una elevada heterogeneidad genética, siendo los genes PMP22, GJB1, MPZ y MFN2 responsables de la mayoría de los casos diagnosticados.

Tradicionalmente, la fisiopatología de la CMT se ha relacionado principalmente con alteraciones estructurales de la mielina y del axón periférico. Sin embargo, en los últimos años ha aumentado el interés por el papel de la inflamación en la progresión del daño nervioso. Diferentes estudios experimentales han demostrado la participación de macrófagos y otros mediadores inflamatorios en los procesos de desmielinización y degeneración axonal, especialmente en modelos de CMT1A. Asimismo, se ha observado que la modulación de determinadas vías inflamatorias puede reducir parcialmente el daño nervioso y mejorar algunos parámetros funcionales en modelos animales.

El objetivo de este trabajo fue revisar la evidencia científica actual sobre la implicación de la inflamación en la fisiopatología de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y analizar las posibles estrategias terapéuticas dirigidas a la modulación de la respuesta inflamatoria. Para ello, se realizó una revisión bibliográfica mediante la búsqueda de artículos científicos en la base de datos PubMed utilizando términos relacionados con CMT, inflamación, macrófagos y neuroinflamación.

Los resultados analizados sugieren que la inflamación desempeña un papel relevante en la progresión de la neuropatía periférica, contribuyendo al mantenimiento del daño nervioso y a la alteración funcional. No obstante, actualmente el tratamiento continúa siendo principalmente sintomático y rehabilitador, basado en fisioterapia, órtesis y terapia ocupacional. Aunque las terapias antiinflamatorias representan una

prometedora línea de investigación, todavía son necesarios más estudios clínicos que permitan trasladar los resultados experimentales a la práctica clínica.

PALABRAS CLAVE

Charcot-Marie-Tooth; CMT; neuropatía periférica hereditaria; inflamación; neuroinflamación; macrófagos; desmielinización; degeneración axonal; células de Schwann; rehabilitación.

ABREVIATURAS

AFO: órtesis tobillo-pie / CCL2: ligando quimiotáctico de monocitos 2 / CMT: Charcot-Marie-Tooth / CMT1A: subtipo desmielinizante asociado a PMP22 / CMTX1: forma ligada al cromosoma X asociada a GJB1 / CSF-1R: receptor del factor estimulante de colonias 1 / MFN2: mitofusina 2 / MPZ: proteína mielina cero / PMP22: proteína periférica de mielina 22.

CHARCOT-MARIE-TOOTH

Las neuropatías hereditarias constituyen un grupo heterogéneo de afecciones de etiología genética que afectan al sistema nervioso periférico. Desde el punto de vista clínico, se caracterizan por una evolución progresiva, con una sintomatología simétrica y de predominio distal. El inicio suele producirse durante las dos primeras décadas de la vida, afectando inicialmente a las extremidades inferiores, mientras que la implicación de los miembros superiores aparece de forma más tardía conforme avanza el proceso degenerativo.

Dentro de este grupo, las neuropatías sensitivo-motoras hereditarias representan la forma más prevalente. La enfermedad de Charcot–Marie–Tooth designa un conjunto de neuropatías hereditarias de carácter no sindrómico, cuyo nombre proviene de los tres especialistas que la describieron a finales del siglo XIX: Jean-Martin Charcot, Pierre Marie y Howard Henry Tooth (**Figura 1**).



Figura 1: Retratos contemporáneos de Jean Martin Charcot (A), Pierre Marie (B) y Howard Henry Tooth (C).

Se trata de una patología genéticamente heterogénea que comparte varios genes implicados con otras neuropatías periféricas, lo que explica la diversidad de mecanismos fisiopatológicos observados. En este sentido, la CMT no constituye una única entidad, sino un conjunto amplio y heterogéneo de trastornos que se diferencian en función de múltiples criterios, entre ellos el mecanismo fisiopatológico predominante (formas desmielinizantes o axonales), los estudios electrofisiológicos

de conducción nerviosa, el patrón de herencia, las mutaciones genéticas implicadas y la edad de inicio de las manifestaciones clínicas [1].

a. Genética de la enfermedad

La base genética de la enfermedad de CMT es compleja, ya que, como se ha mencionado previamente, puede clasificarse en formas desmielinizantes o axonales en función de las mutaciones implicadas. La distinción principal entre las formas desmielinizantes y axonales de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth se basa en la localización inicial del daño dentro del nervio periférico. En las formas desmielinizantes, la alteración primaria afecta a las células de Schwann y a la vaina de mielina, lo que compromete la capacidad de conducción del impulso nervioso y se traduce en una disminución significativa de la velocidad de conducción [2]. Por el contrario, en las formas axonales, el daño se produce directamente sobre el axón, por lo que las velocidades de conducción suelen mantenerse relativamente preservadas, mientras que se observa una reducción de la amplitud de los potenciales nerviosos como consecuencia de la pérdida de fibras funcionales [3].

En cuanto a los hallazgos histopatológicos, las formas desmielinizantes se caracterizan por episodios repetidos de desmielinización y remielinización que dan lugar a estructuras típicas denominadas “bulbos de cebolla” [4]. Por su parte, en las formas axonales predomina la degeneración progresiva de las fibras nerviosas [3][Figura 2].

No obstante, esta clasificación no implica que ambos mecanismos sean completamente independientes. De hecho, en formas desmielinizantes como la CMT1A, la disfunción prolongada de las células de Schwann puede desencadenar daño axonal secundario, siendo este un factor determinante en la evolución clínica y el grado de discapacidad del paciente [5].

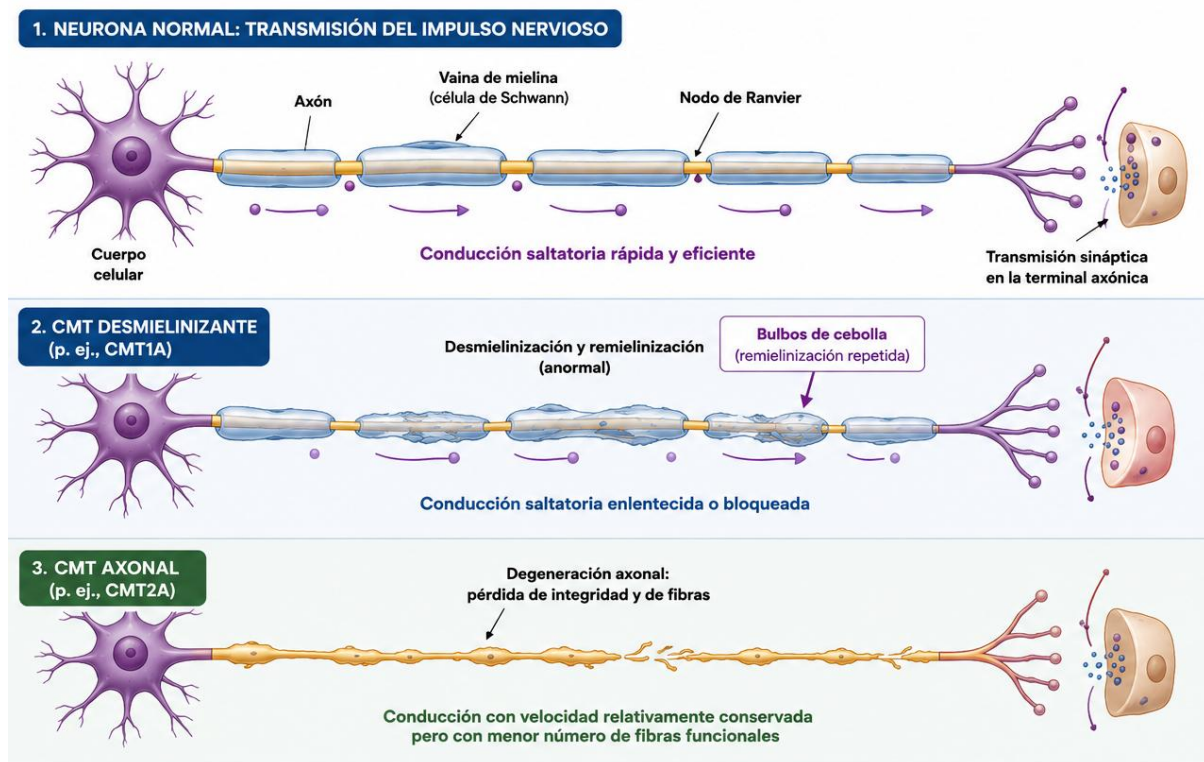


Figura 2: Esquema comparativo de la conducción nerviosa normal y las formas desmielinizante y axonal de la enfermedad de CMT.

Dentro de las formas desmielinizantes, la más frecuente es la CMT1A, que se produce por una duplicación del gen PMP22, responsable de codificar una proteína esencial para la mielina del sistema nervioso periférico. Como dato relevante, la delección de este mismo gen da lugar a una entidad diferente, denominada neuropatía con vulnerabilidad a la parálisis por presión (HNPP).

Otra variante importante es la CMT1B, causada por mutaciones en el gen MPZ, el cual codifica la proteína mielina cero, principal componente estructural de la mielina. Resulta especialmente interesante que determinadas mutaciones en este gen no solo afectan a la mielina, sino que también pueden provocar daño axonal, lo que pone de manifiesto la estrecha relación entre la integridad de la mielina y la supervivencia del axón.

En cuanto a las formas axonales, la más frecuente es la CMT2A2, asociada a mutaciones en el gen MFN2. Este gen desempeña un papel clave en la dinámica mitocondrial, regulando el transporte y la distribución de las mitocondrias a lo largo del axón. Cuando este proceso se altera, las mitocondrias no se distribuyen

adecuadamente, lo que compromete el suministro energético y conduce a la degeneración de la fibra nerviosa.

Por último, la CMTX1 representa una forma ligada al cromosoma X, causada por mutaciones en el gen GJB1, que codifica la proteína conexina 32. Esta proteína es fundamental para la formación de canales de comunicación en la mielina, permitiendo el intercambio de iones y nutrientes. Su alteración interfiere en la homeostasis celular y en el correcto funcionamiento del nervio periférico.

En términos epidemiológicos, la enfermedad de CMT constituye una de las neuropatías hereditarias más frecuentes, con una prevalencia estimada de aproximadamente un caso por cada 2.500 personas, si bien esta cifra no es uniforme a nivel global y los estudios epidemiológicos siguen siendo limitados en muchas regiones del mundo. En las sociedades occidentales, caracterizadas por una mayor diversidad genética, predominan las formas de herencia autosómica dominante y las ligadas al cromosoma X. Por el contrario, en poblaciones más aisladas, la consanguinidad favorece la aparición de variantes de herencia autosómica recesiva.

En relación con el diagnóstico molecular, las formas incluidas en la CMT1 representan aproximadamente el 50 % de los casos. Asimismo, cerca del 90 % de los diagnósticos confirmados se concentran en cuatro genes principales: PMP22 (CMT1A), GJB1 (CMTX1), MPZ (CMT1B) y MFN2 (CMT2A2). El resto de los genes descritos hasta la fecha tienen una frecuencia mucho menor, representando individualmente menos del 2 % de los casos. A pesar de los avances en genética molecular, todavía existe un porcentaje de pacientes en los que no se identifica la mutación responsable, lo que sugiere la existencia de nuevos genes implicados aún por descubrir [6] [Tabla 1].

Tipo de CMT	Gen principal	Proteína	Proceso celular afectado
CMT1A	PMP22	PMP22	Mantenimiento y estabilidad de la mielina (sobreexpresión → desmielinización)

CMT1B	MPZ	Proteína cero de la mielina (P0)	Adhesión y compactación de la mielina
CMTX1	GJB1	Conexina 32	Comunicación intercelular en la mielina (intercambio de iones y metabolitos)
CMT2A2	MFN2	Mitofusina 2	Dinámica mitocondrial y transporte axonal energético
CMT (formas AR)	Varios (<2% cada uno)	Diversas	Procesos variables: metabolismo axonal, mielinización, transporte intracelular

Tabla 1. Principales tipos de enfermedad de Charcot–Marie–Tooth (CMT), genes implicados y procesos celulares afectados. Se destacan las formas más frecuentes, responsables de la mayoría de los casos diagnosticados, así como los mecanismos fisiopatológicos predominantes asociados a cada gen.



b. Sintomatología de la enfermedad

La enfermedad de Charcot–Marie–Tooth (CMT) se caracteriza por una neuropatía sensitivo-motora progresiva con afectación predominante de las regiones distales. El patrón clínico típico sigue una distribución distal-proximal, iniciándose en manos y pies, con la clásica distribución en “guante y calcetín”, y extendiéndose progresivamente hacia segmentos más proximales conforme avanza la enfermedad.

Desde el punto de vista neurológico, en la exploración se observa una debilidad muscular distal marcada, especialmente en los músculos dorsiflexores del tobillo y en la musculatura intrínseca de la mano, los cuales pueden presentar atrofia evidente. En formas más graves, puede observarse también afectación de la musculatura proximal. Paralelamente, la alteración sensitiva afecta tanto a fibras nerviosas de gran calibre —implicadas en la propiocepción y la vibración— como a fibras de pequeño

calibre, responsables de la percepción del dolor y la temperatura. Como hallazgo característico, los reflejos osteotendinosos profundos se encuentran disminuidos o ausentes.

En relación con la marcha, los pacientes presentan un espectro variable de alteración funcional en función de la gravedad de la neuropatía. En fases iniciales, puede evidenciarse únicamente debilidad en la dorsiflexión del pie, manifestada como dificultad para la marcha en talones. En estadios más avanzados, aparece pie caído bilateral, alteraciones del equilibrio y signo de Romberg positivo, lo que puede condicionar la necesidad de ayudas técnicas como órtesis o, en casos severos, el uso de silla de ruedas.

Asimismo, son frecuentes las deformidades ortopédicas secundarias a la debilidad muscular distal y al desequilibrio entre grupos musculares agonistas y antagonistas. Entre ellas destacan los pies cavos [Figura 3] y los dedos en martillo. En las extremidades superiores pueden desarrollarse deformidades en garra, consecuencia de la debilidad crónica de la musculatura intrínseca de la mano [Figura 4]. También pueden observarse contracturas del tendón de Aquiles, escoliosis, displasia de cadera y luxación patelofemoral, lo que contribuye al deterioro funcional global del paciente [7].



Figura 3: Imagen clínica de la autora que muestra pie cavo.



Figura 4: Fotografía de la mano del padre de la autora que muestra deformidad del pulgar en garra.

Aunque este cuadro clínico representa la forma clásica de la enfermedad, el inicio, la progresión y la gravedad presentan una elevada variabilidad en función de la mutación genética subyacente. Esta heterogeneidad fenotípica resulta clave tanto para la orientación diagnóstica hacia el genotipo específico como para la diferenciación entre los distintos subtipos de CMT.

Un estudio analizó a 520 niños y adolescentes (3-20 años) con CMT mediante la escala CMTPedS, una herramienta clínica diseñada para evaluar la gravedad y progresión funcional (0-44 puntos), y reveló marcadas diferencias diagnósticas entre subtipos que ayudan a orientar el diagnóstico diferencial. CMT1A (54% del total), el subtipo más frecuente, mostró la menor severidad (media 18.9 puntos, rango 1-40) con progresión constante a lo largo de la infancia y adolescencia, destacando por mejor destreza manual en el test de 9 agujeros y mejor equilibrio comparado con otros tipos.

En contraste, CMT2A y CMT4C presentaron la mayor gravedad (29.7 y 29.8 puntos respectivamente), con CMT2A caracterizándose por debilidad generalizada (fuerza de prensión más reducida) y progresión predominantemente adolescente, mientras CMT4C destacaba por destreza manual funcional gravemente afectada desde la infancia, siendo significativamente peor que todos los demás subtipos en esta prueba.

CMT1B ocupó un punto intermedio (24.0 puntos) con empeoramiento adolescente, y CMTX1 fue el más leve (15.3 hombres; 13.0 mujeres), con progresión principalmente infantil. Los predictores independientes de severidad incluyeron edad, altura, dolor de pie y debilidad manual autorreportada, explicando el 21% de la varianza [8].

Estas diferencias fenotípicas específicas permiten un diagnóstico diferencial orientado que guía la selección de pruebas genéticas prioritarias [Tabla 2].

Subtipo de CMT	Frecuencia en la muestra	Severidad media CMTPedS	Patrón de progresión	Rasgo diagnóstico más destacado
CMT1A	54%	18.9	Constante en infancia y adolescencia	Mejor equilibrio y mejor destreza manual que otros subtipos

CMT2A	6%	29.7	Predominantemente en la adolescencia	Mayor debilidad general, especialmente en la fuerza de prensión
CMT4C	3%	29.8	Predominantemente en la infancia	Destreza manual funcional muy afectada, peor que todos los demás
CMT1B	3%	24.0	Predominantemente en la adolescencia	Severidad intermedia
CMTX1	2%	15.3 en hombres; 13.0 en mujeres	Predominantemente en la infancia	Subtipo más leve en la muestra

Tabla 2: Diferencias fenotípicas de los diferentes tipos de CMT.

c. Terapia actual

El abordaje terapéutico de la enfermedad de CMT es fundamentalmente sintomático, orientado a mitigar las manifestaciones secundarias y preservar la funcionalidad del paciente. Dado que no existe una cura etiológica, la gestión de la calidad de vida se convierte en el pilar central del tratamiento.

En este contexto, el dolor constituye una de las manifestaciones más prevalentes, afectando hasta a un 85% de los pacientes. Este presenta habitualmente una etiología mixta, con un componente biomecánico, derivado de deformidades osteoarticulares y compensaciones musculares, y otro neuropático. Para el manejo del dolor

neuropático, el consenso clínico prioriza el uso de fármacos moduladores del dolor. Entre ellos destacan los antidepresivos tricíclicos y duales, como la amitriptilina o la duloxetina, así como los fármacos antiepilépticos, especialmente la gabapentina y la pregabalina. Asimismo, pueden emplearse terapias tópicas como la capsaicina. En contraste, el uso de opioides no está recomendado en el manejo crónico de esta patología debido a su perfil de riesgo y limitada eficacia a largo plazo.

Por otro lado, la fatiga y los espasmos musculares, presentes en la gran mayoría de los pacientes, carecen de una farmacoterapia específica. Su manejo se realiza de forma indirecta mediante el abordaje de comorbilidades asociadas, como los trastornos del sueño, la obesidad y los cuadros de ansiedad, lo que pone de manifiesto la necesidad de un enfoque multidisciplinar [9].

En relación con la suplementación, a diferencia de otras neuropatías periféricas, en CMT no se justifica el uso sistemático de complejos vitamínicos salvo en casos de déficit analítico confirmado. En particular, la vitamina C se investigó como una posible estrategia terapéutica en CMT1A debido a su capacidad para modular la expresión de *PMP22* y promover la mielinización en modelos experimentales. Sin embargo, los ensayos clínicos realizados en pacientes no han evidenciado un efecto significativo sobre la evolución clínica de la enfermedad [10]. No obstante, se enfatiza la importancia de mantener una dieta equilibrada para prevenir enfermedades metabólicas como la diabetes y la obesidad, las cuales podrían exacerbar el daño nervioso periférico.

La notable variabilidad genética y fenotípica de la CMT exige una vigilancia clínica estrecha de distintos sistemas. En cuanto a la función respiratoria, en fenotipos severos o en casos con escoliosis marcada, es necesaria la monitorización periódica para detectar precozmente insuficiencia respiratoria. En relación con la arquitectura del sueño, existe una elevada incidencia de síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) y síndrome de piernas inquietas, lo que justifica la realización de polisomnografías ante la mínima sospecha clínica. Asimismo, determinados subtipos pueden cursar con afectación de nervios craneales, manifestándose como hipoacusia neurosensorial, disfonía secundaria a parálisis de cuerdas vocales o neuropatías ópticas, lo que requiere un enfoque diagnóstico y terapéutico multidisciplinar.

Desde una perspectiva psicosocial, la carga crónica de la enfermedad incrementa el riesgo de desarrollar trastornos como la depresión y la ansiedad, especialmente en estadios avanzados, si bien actualmente no existen protocolos de tratamiento específicos validados para esta población.

Durante la gestación, se ha observado un incremento leve de complicaciones obstétricas, incluyendo presentaciones fetales anómalas y partos prematuros. Aproximadamente el 33% de las pacientes experimenta una exacerbación de la sintomatología neuropática durante el embarazo, la cual tiende a remitir tras el alumbramiento en aproximadamente el 50% de los casos [11].

En lo que respecta a la seguridad farmacológica, la mayoría de los medicamentos no presenta un riesgo incrementado en pacientes con CMT; sin embargo, existen excepciones relevantes. La vincristina, y en menor medida el paclitaxel, está formalmente contraindicada debido a su elevada neurotoxicidad, capaz de acelerar de forma significativa el deterioro neurológico. Asimismo, se recomienda precaución con el uso de óxido nítrico en procedimientos anestésicos, debido a su capacidad para inactivar la vitamina B12 (cianocobalamina), lo que podría agravar una neuropatía preexistente [12].

Junto al tratamiento sintomático, la rehabilitación constituye un pilar fundamental en el manejo integral de la enfermedad. Su implementación temprana resulta clave, ya que permite realizar una valoración funcional exhaustiva desde los estadios iniciales y adaptar los objetivos terapéuticos a la evolución natural de la patología. Este enfoque personalizado combina el ejercicio físico con la prescripción de ayudas técnicas orientadas a mitigar la disfunción de la marcha, la cual deriva de una compleja interacción entre deformidades articulares, debilidad muscular y déficits propioceptivos.

En relación con las alteraciones estructurales, el manejo se centra en el uso de adaptaciones ortoprotésicas, como plantillas de descarga o calzado ortopédico diseñado para estabilizar el retropié en posición neutra. En la población pediátrica, el uso de yesos seriados ha demostrado utilidad para preservar la dorsiflexión del tobillo, especialmente cuando se combina con técnicas de cinesiterapia y estiramientos analíticos dirigidos a la fascia plantar y la musculatura retraída. En determinados

casos de pie cavo flexible, puede considerarse la infiltración de toxina botulínica como tratamiento coadyuvante.

Para el abordaje de la debilidad muscular, evaluada mediante la escala MRC o dinamometría, se prioriza la compensación de la caída del antepié. Mientras que en fases iniciales pueden ser suficientes los dispositivos elásticos de elevación, la progresión de la enfermedad suele requerir el uso de órtesis de tobillo y pie (AFO) con articulaciones de doble acción que limiten la flexión plantar. Estos dispositivos no solo mejoran la mecánica de la marcha, sino que también optimizan el feedback sensorial, compensando parcialmente el déficit somatosensorial que compromete el equilibrio.

La evidencia científica actual respalda la implementación de programas de entrenamiento aeróbico en adultos, los cuales contribuyen a mejorar la potencia muscular y la capacidad funcional. En población pediátrica, los protocolos de resistencia progresiva han demostrado ser eficaces para ralentizar la pérdida de fuerza, especialmente en los músculos dorsiflexores.

Finalmente, la rehabilitación no debe limitarse al miembro inferior. La afectación de la musculatura intrínseca de la mano tiene un impacto significativo en la pinza digital y la motricidad fina. En este contexto, la terapia ocupacional desempeña un papel esencial mediante la prescripción de férulas de oposición del pulgar y productos de apoyo que permiten preservar la autonomía del paciente en las actividades de la vida diaria y mejorar su desempeño funcional global [13].

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La enfermedad de CMT constituye la neuropatía hereditaria periférica más frecuente y engloba un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por degeneración axonal y/o desmielinización progresiva del nervio periférico. Aunque tradicionalmente la fisiopatología de la enfermedad se ha atribuido principalmente a alteraciones genéticas estructurales y funcionales de las células de Schwann y de los axones periféricos, en los últimos años diferentes estudios han puesto de manifiesto la participación activa de mecanismos inflamatorios en la progresión del daño nervioso.

En concreto, se ha observado que determinadas células inmunitarias, especialmente los macrófagos, desempeñan un papel relevante en los procesos de desmielinización y degeneración axonal presentes en algunos subtipos de CMT. Asimismo, la activación de vías inflamatorias y la liberación de citocinas proinflamatorias podrían contribuir al empeoramiento funcional y a la progresión de la enfermedad. Estos hallazgos sugieren que la neuroinflamación no constituye únicamente una consecuencia secundaria del daño nervioso, sino que podría participar activamente en la fisiopatología de la neuropatía.

Por ello, la hipótesis de este trabajo plantea que la inflamación desempeña un papel relevante en el desarrollo y progresión de la enfermedad de CMT, y que la modulación de la respuesta inflamatoria podría representar una potencial estrategia terapéutica complementaria en determinados subtipos de la enfermedad.

Con el fin de abordar esta hipótesis, se plantearon los siguientes objetivos:

1. Analizar la implicación de los mecanismos inflamatorios en la fisiopatología de la neuropatía periférica hereditaria.
2. Evaluar el papel de las células inmunitarias, especialmente los macrófagos, en los procesos de desmielinización y degeneración axonal asociados a la CMT.
3. Revisar las principales evidencias experimentales y clínicas relacionadas con estrategias terapéuticas dirigidas a la modulación de la inflamación.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente Trabajo Fin de Grado se desarrolló mediante una revisión bibliográfica centrada en el estudio del papel de la inflamación en la fisiopatología de la enfermedad de CMT, así como en las posibles estrategias terapéuticas dirigidas a la modulación de la respuesta inflamatoria.

La búsqueda bibliográfica se realizó principalmente en la base de datos MEDLINE a través del buscador PubMed. Adicionalmente, se consultaron artículos localizados mediante las referencias bibliográficas de revisiones previas y publicaciones relevantes relacionadas con la neuropatía de CMT y los mecanismos neuroinflamatorios implicados en su progresión.

Para la elaboración de la revisión se utilizaron diferentes ecuaciones de búsqueda combinando términos MeSH y palabras clave relacionadas con la enfermedad, la inflamación, los macrófagos y las posibles dianas terapéuticas. Los términos empleados incluyeron: “Charcot-Marie-Tooth Disease”, “Peripheral Neuropathies”, “Inflammation”, “Macrophages”, “Neuroinflammation”, “Schwann Cells”, “CSF-1R”, “PMP22”, “GJB1”, “MFN2” y “Therapy”, entre otros.

Con el objetivo de seleccionar los artículos más relevantes y actualizados, se aplicaron diferentes filtros relacionados con la fecha de publicación, el idioma y el tipo de estudio. Se priorizaron artículos publicados en inglés durante los últimos diez años, aunque también se incluyeron trabajos clásicos considerados fundamentales para comprender la fisiopatología de la enfermedad y la implicación de la inflamación en la neuropatía periférica hereditaria.

Los artículos seleccionados incluyeron revisiones bibliográficas, estudios experimentales en modelos animales, investigaciones *in vitro* y estudios clínicos en pacientes con CMT. La selección final se realizó atendiendo a la relevancia del contenido en relación con los objetivos planteados, especialmente aquellos trabajos centrados en:

- La clasificación genética y fisiopatológica de la enfermedad de CMT.

- La participación de células inmunitarias, especialmente macrófagos, en el daño nervioso periférico.
- Los mecanismos inflamatorios implicados en la desmielinización y degeneración axonal.
- Las estrategias terapéuticas dirigidas a la modulación de la inflamación.
- El abordaje rehabilitador y funcional de los pacientes con CMT.

Finalmente, la información obtenida fue analizada y organizada de acuerdo con los diferentes apartados del trabajo, integrando los hallazgos más relevantes sobre la implicación de la inflamación en la enfermedad de CMT y su potencial interés terapéutico.



RESULTADOS

1. PAPEL DE LA INFLAMACIÓN EN CMT

Durante mucho tiempo, las neuropatías periféricas se han interpretado bajo una clasificación dicotómica que distingue entre formas hereditarias y formas adquiridas, especialmente aquellas de origen inflamatorio. No obstante, esta separación conceptual ha sido progresivamente cuestionada a partir de la identificación de pacientes con presentaciones clínicas atípicas que, pese a encuadrarse dentro de neuropatías hereditarias, mostraban una respuesta favorable a tratamientos antiinflamatorios. Este tipo de observaciones ha llevado a reconsiderar la posible implicación de mecanismos inmunoinflamatorios en enfermedades clásicamente genéticas, como la enfermedad de CMT, abriendo nuevas perspectivas en la comprensión de su fisiopatología.

Sin embargo, la evidencia inicial que apoyaba la coexistencia de procesos inflamatorios y hereditarios era limitada y procedía principalmente de casos aislados o de familias concretas, lo que generó incertidumbre acerca de su relevancia real. En este contexto, surgió el debate sobre si dicha asociación respondía a una interacción patogénica genuina o si, por el contrario, se trataba de una coincidencia fortuita. A esta problemática se suma el hecho de que el diagnóstico molecular de CMT se ha basado tradicionalmente en el análisis de un número restringido de genes, seleccionados dentro de un amplio repertorio de más de cien proteínas implicadas. Esta aproximación podría haber conducido a la identificación de variantes sin un papel causal claro, dificultando la interpretación de aquellos casos en los que coexisten manifestaciones hereditarias e inflamatorias.

En los últimos años, el avance de los estudios experimentales y clínicos ha permitido profundizar en esta relación, demostrando que la inflamación no actúa únicamente como una consecuencia secundaria del daño nervioso, sino que en determinados subtipos de CMT puede desempeñar un papel activo en la progresión de la enfermedad. Especialmente en formas desmielinizantes como la CMT1A, se ha descrito la participación de macrófagos endoneuriales, alteraciones en la señalización de citocinas y una interacción patológica con las células de Schwann que contribuyen al empeoramiento de la neuropatía. Asimismo, en otras variantes como CMT1B,

CMT1X o algunas formas axonales asociadas a mutaciones en GDAP1, también se han observado fenómenos de neuroinflamación y activación inmunitaria [14].

Por ello, en este apartado se revisarán distintos artículos donde se analiza el papel de la inflamación en diferentes subtipos de CMT, con especial atención a los mecanismos moleculares implicados, la participación de células inmunitarias como los macrófagos y su repercusión sobre la progresión clínica de la neuropatía. Esta perspectiva resulta especialmente relevante no sólo para comprender mejor la fisiopatología de la enfermedad, sino también para valorar el potencial de futuras estrategias terapéuticas dirigidas a la modulación de la respuesta inflamatoria.

En el primer estudio [15] se analiza el papel de los macrófagos en la neuropatía asociada a CMT1B mediante un modelo murino heterocigoto para el gen *Mpz/P0* (modelo P0het). Los resultados ponen de manifiesto que los macrófagos actúan como amplificadores patogénicos del proceso neuropático, contribuyendo activamente a la progresión de la enfermedad. En este contexto, la depleción de estas células mediante el inhibidor del receptor CSF-1R, PLX5622 [Figura 5, 6], mejora el curso de la neuropatía, si bien su eficacia depende de forma crítica del momento de inicio del tratamiento.

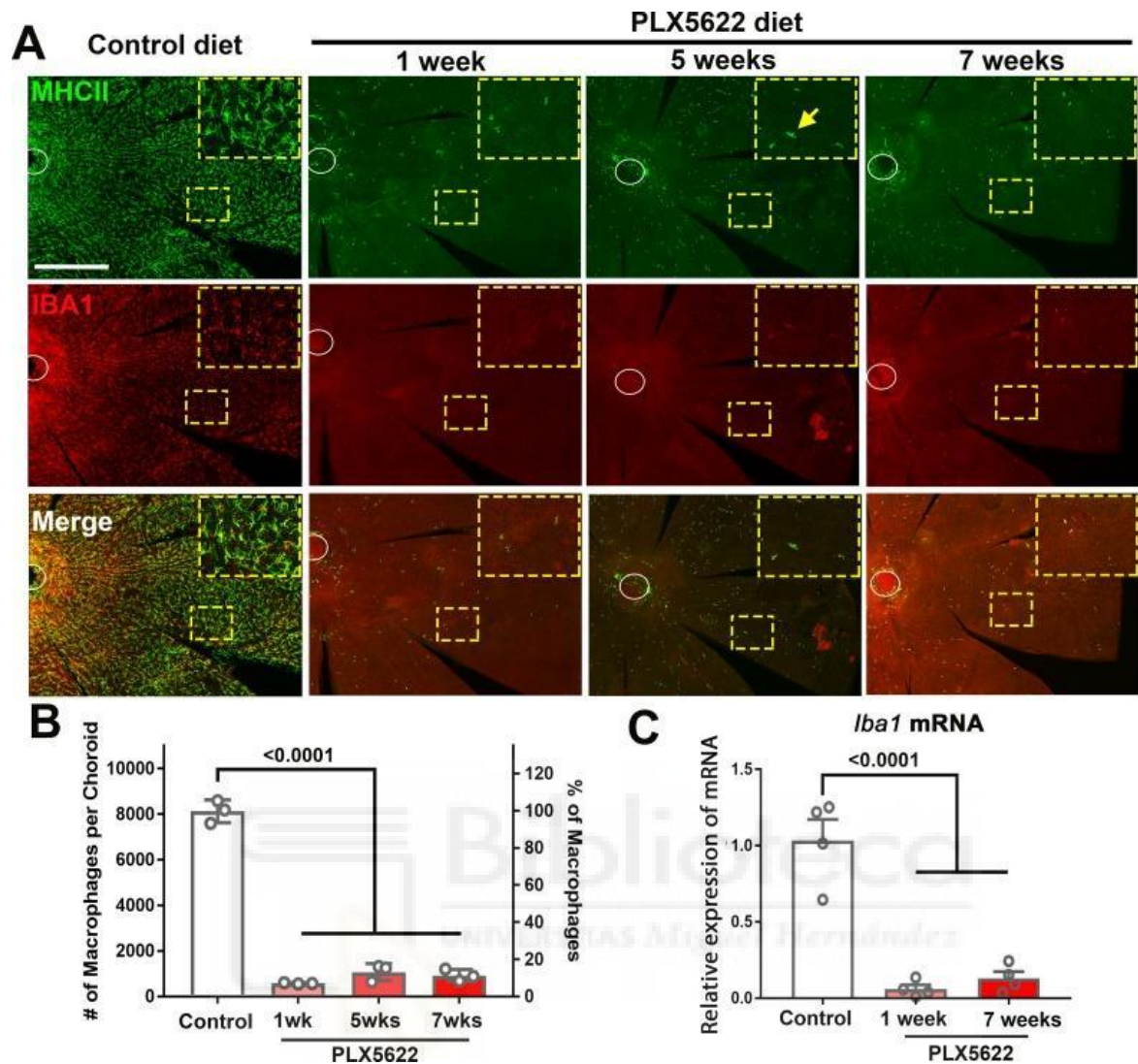


Figura 5. Depleción sostenida de macrófagos tras inhibición de CSF-1R con PLX5622: (A) Imágenes representativas de inmunofluorescencia en tejido coroideo mostrando la expresión de MHCII (verde) e Iba1 (rojo), marcador de macrófagos. En condiciones control se observa una abundante presencia de macrófagos, mientras que el tratamiento con PLX5622 induce una reducción marcada y sostenida de estas células a las 1, 5 y 7 semanas de administración. (B) Cuantificación del número de macrófagos por tejido, mostrando una disminución significativa tras el tratamiento en todos los puntos temporales analizados ($p < 0.0001$). (C) Análisis de la expresión de mRNA de Iba1, que confirma una reducción significativa de la señal molecular asociada a macrófagos en los grupos tratados con PLX5622. En conjunto, los resultados evidencian que la inhibición de CSF-1R provoca una depleción eficiente y mantenida de macrófagos tanto a nivel celular como molecular [22].

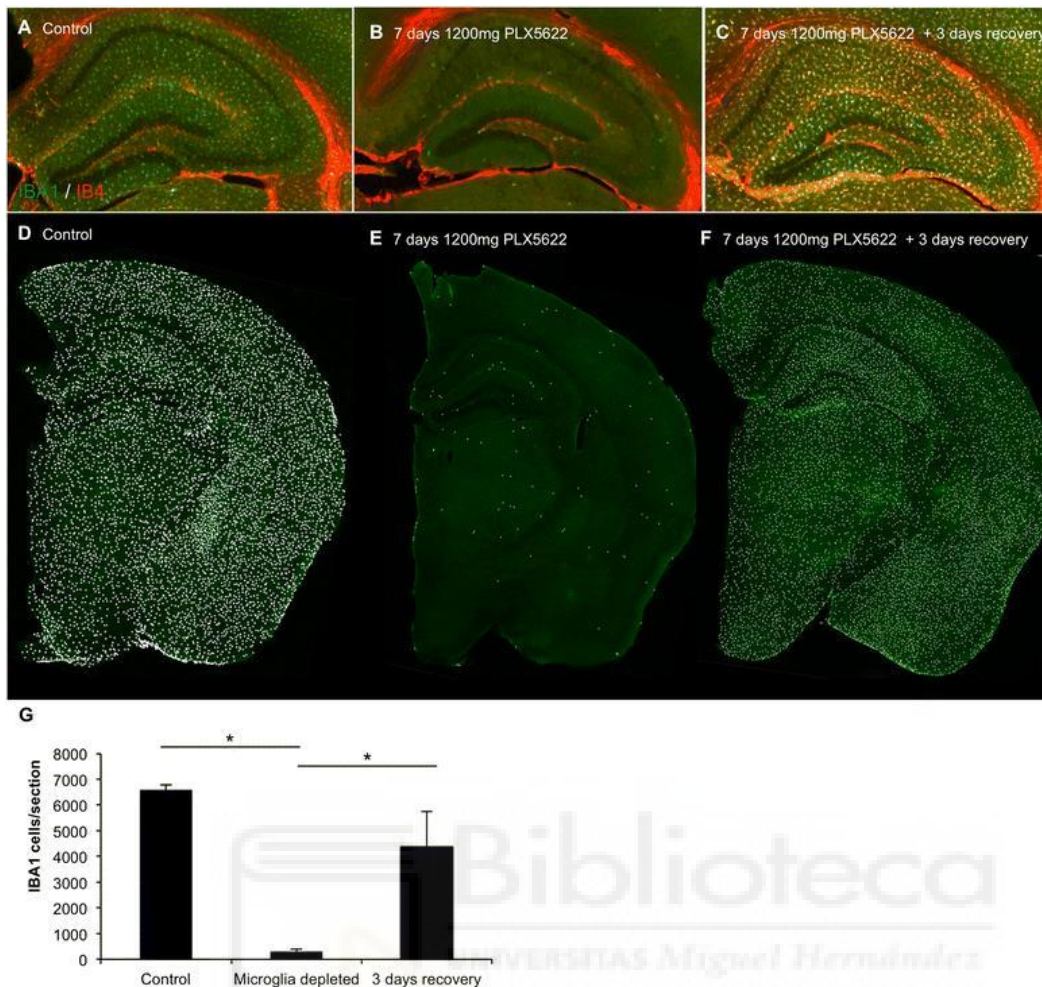


Figura 6. Depleción de microglía mediante inhibición de CSF1R con PLX5622 y recuperación tras la retirada del tratamiento: (A–C) Imágenes representativas de inmunofluorescencia para IBA1/IB4 en cortes cerebrales de animales control (A), tratados con PLX5622 durante 7 días (B) y tras 7 días de tratamiento seguidos de 3 días de recuperación (C). Se observa una marcada reducción de la señal de microglía tras el tratamiento y una recuperación parcial tras la retirada del fármaco. (D–F) Visualización global de células IBA1+ en secciones cerebrales correspondientes a las mismas condiciones experimentales, mostrando la densidad de microglía en control, depleción y recuperación. (G) Cuantificación del número de células IBA1+ por sección cerebral, evidenciando una reducción significativa tras la administración de PLX5622 y una repoblación parcial tras el periodo de recuperación (* $p < 0,05$) [23].

En modelos experimentales de CMT1B, la administración temprana y continuada de PLX5622 reduce de manera significativa la infiltración de macrófagos en el nervio periférico, lo que se asocia con una disminución de las alteraciones desmielinizantes y con la prevención de la denervación muscular y del deterioro funcional. Estos

resultados evidencian un impacto directo de la inflamación en la progresión estructural y funcional de la neuropatía. Sin embargo, el efecto terapéutico presenta una marcada dependencia temporal: aunque la administración tardía del tratamiento reduce el número de macrófagos, no produce mejoras significativas ni a nivel histopatológico ni funcional. Por el contrario, cuando el tratamiento se inicia de forma precoz y se mantiene hasta los seis meses de edad, la interrupción del mismo no impide la persistencia de los efectos beneficiosos, que se prolongan hasta los 12 meses. En estas condiciones, se conserva la función motora y la integridad axonal incluso tras la repoblación posterior de macrófagos en el nervio periférico.

En conjunto, los resultados obtenidos en el modelo P0het tratado con PLX5622 sugieren la existencia de una ventana terapéutica crítica durante las fases tempranas del desarrollo (aproximadamente entre 1 y 6 meses), en la que la modulación de la inflamación permite prevenir daño irreversible y modificar de manera duradera la evolución de la enfermedad. De este modo, la inflamación mediada por macrófagos no solo acompaña al daño nervioso en la CMT1B, sino que contribuye activamente a su progresión patogénica, por lo que su inhibición precoz podría ejercer un efecto terapéutico prolongado y potencialmente modificador de la enfermedad. La comparación con otros subtipos de CMT revela diferencias relevantes en la ventana de intervención: mientras que la CMT1A parece requerir una actuación aún más precoz en el periodo postnatal, la CMT1X presenta una sensibilidad temporal intermedia similar a la observada en la CMT1B. En consecuencia, aunque estas neuropatías pertenecen al mismo espectro de enfermedades desmielinizantes hereditarias, sus diferencias genéticas determinan ventanas terapéuticas específicas y respuestas variables al bloqueo de la inflamación, lo que subraya la importancia de la estratificación genética en el desarrollo de terapias dirigidas.

El segundo estudio [16] se centra en CMT1A, donde la desmielinización periférica no se explica únicamente por la sobreexpresión del gen *PMP22*, sino también por la participación de mecanismos inflamatorios que contribuyen de forma significativa a la progresión de la enfermedad. En este contexto, los macrófagos endoneuriales adquieren un papel relevante, ya que, aunque en condiciones fisiológicas participan en procesos de reparación nerviosa y en la eliminación de restos de mielina tras una

lesión, en nervios no lesionados pueden adoptar un fenotipo patológico y favorecer el daño tisular.

Diversos estudios en modelos murinos de CMT1A han demostrado que la intervención temprana sobre los macrófagos endoneuriales permite atenuar la neuropatía y modificar la diferenciación anómala de las células de Schwann, poniendo de manifiesto la implicación directa de la respuesta inflamatoria en la fisiopatología de la enfermedad. En este sentido, el reclutamiento y activación de estos macrófagos está mediado en gran parte por la vía CSF-1R. En otros subtipos de CMT, como la CMT1B y la CMT1X, tanto la inactivación genética de CSF-1 como el bloqueo farmacológico de su receptor mediante PLX5622 han demostrado reducir la inflamación y mejorar la evolución de la enfermedad; sin embargo, en CMT1A este abordaje no resulta eficaz cuando se inicia a los tres meses de edad, a pesar de lograr una reducción significativa del número de macrófagos [16].

Este hallazgo refuerza la idea de que el momento de intervención constituye un factor determinante en la CMT1A. De hecho, estudios previos han demostrado que la reducción del reclutamiento de macrófagos mediante la inhibición de CCL2, una citoquina quimiotáctica implicada en su atracción, disminuye la gravedad de la neuropatía [17], lo que apoya su papel en la patogénesis. En consecuencia, se plantea que una intervención más precoz, incluso en etapas neonatales, podría ser necesaria para modificar de forma efectiva la evolución de la enfermedad, actuando antes de que el daño desmielinizante se encuentre establecido.

En esta línea, se ha observado que la reducción de la actividad inflamatoria, ya sea mediante tratamiento precoz con PLX5622 o a través de la disminución de CCL2, atenúa la desmielinización en el modelo murino PMP22tg, confirmando la participación directa de los macrófagos endoneuriales en el daño nervioso. No obstante, no todas las alteraciones dependen de esta respuesta inflamatoria, ya que la hipermielinización característica del modelo persiste incluso tras la reducción de la activación de macrófagos, lo que sugiere que este fenómeno está más relacionado con el defecto genético primario que con la inflamación secundaria.

Uno de los aspectos más relevantes es que el efecto beneficioso del tratamiento antiinflamatorio depende de una ventana temporal muy estrecha. La depleción de

macrófagos solo resulta eficaz cuando se inicia en fases muy tempranas del desarrollo postnatal: el tratamiento neonatal mejora significativamente la neuropatía, mientras que su inicio en fases más tardías no se traduce en beneficios clínicos ni histológicos. Esto sugiere la existencia de una ventana terapéutica crítica en la CMT1A, en la que la inflamación desempeña un papel determinante en el establecimiento inicial de la enfermedad. Una vez superada esta fase, otros mecanismos podrían mantener la progresión neuropática incluso en ausencia de macrófagos activados, entre ellos la posible persistencia de poblaciones resistentes al bloqueo de CSF-1R y la participación de las células de Schwann en la degradación de mielina mediante procesos de autofagia y digestión intracelular. De hecho, la interacción entre macrófagos y células de Schwann parece estar estrechamente coordinada, contribuyendo conjuntamente al aclaramiento de mielina y a la evolución del daño nervioso.

En conjunto, estos hallazgos indican que en la CMT1A la inflamación actúa como un amplificador temprano del daño inducido por la sobreexpresión de *PMP22*, lo que abre la puerta a estrategias terapéuticas dirigidas a macrófagos cuya eficacia estaría condicionada de forma crítica por la precocidad de la intervención.

Para finalizar este apartado, tenemos un estudio donde se demuestra que la inflamación en la médula espinal y en el nervio ciático, pero no en el cerebro ni en el cerebelo, forma parte de la fisiopatología de la enfermedad de CMT axonal asociada a mutaciones en *GDAP1* [16]. En este contexto, los ratones *Gdap1*^{-/-} constituyen un modelo murino knockout en el que se ha eliminado el gen *Gdap1*, por lo que no expresan la proteína GDAP1. Este modelo se utiliza para reproducir la forma axonal recesiva de CMT relacionada con este gen, concretamente AR-CMT2K.

GDAP1 es una proteína de la membrana externa mitocondrial que actúa como regulador central de la dinámica mitocondrial, el metabolismo redox, la señalización de calcio y la comunicación entre orgánulos [19]. Su deficiencia induce una activación significativa de vías inflamatorias, evidenciada mediante cambios en la expresión génica en la médula espinal. En particular, se observa un aumento de genes relacionados con la inmunidad innata y adaptativa, junto con una disminución de vías

implicadas en la regulación negativa del sistema inmune. Estos hallazgos transcriptómicos se acompañan de confirmación in vivo de un estado inflamatorio, demostrado por el incremento de la actividad de mieloperoxidasa en fagocitos activados, especialmente en la médula espinal [Figura 7].

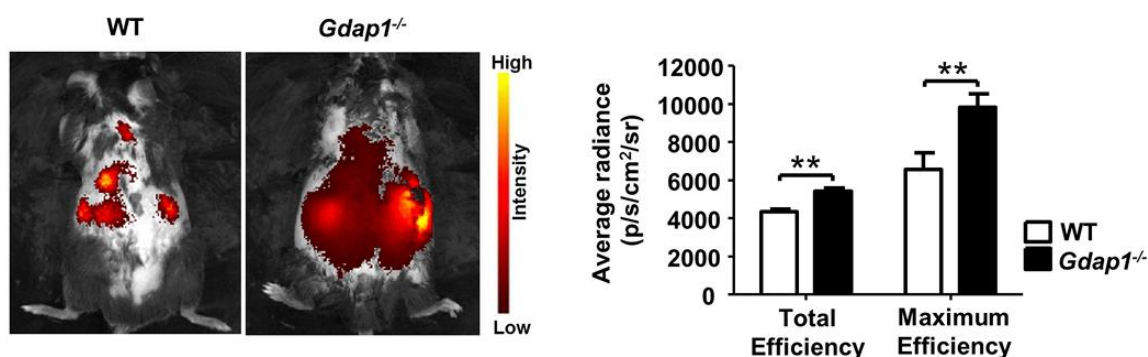


Figura 7: Evaluación in vivo de la respuesta inflamatoria en ratones WT y *Gdap1*^{-/-} mediante bioluminiscencia. Las imágenes representativas muestran un incremento notable de la señal en animales deficientes en GDAP1, indicando una mayor actividad inflamatoria. La cuantificación de la radiancia (eficiencia total y máxima) revela un aumento significativo en *Gdap1*^{-/-} en comparación con WT (**p < 0.01), lo que evidencia un estado proinflamatorio exacerbado asociado a la ausencia de GDAP1 [18].

Paralelamente, la ausencia de GDAP1 se asocia a un incremento del estrés oxidativo en neuronas motoras primarias, caracterizado por un aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS), superóxido mitocondrial y una mayor tasa de muerte celular y apoptosis. En conjunto, estos resultados sugieren que la disfunción mitocondrial derivada de la pérdida de GDAP1 podría actuar como desencadenante o potenciador de la respuesta inflamatoria en esta forma de CMT axonal.

En los resultados transcriptómicos, el análisis de la médula espinal de los ratones *Gdap1*^{-/-} muestra un elevado número de genes diferencialmente expresados, con predominio de genes implicados en la respuesta inmune tanto innata como adaptativa. El análisis de enriquecimiento funcional revela una sobrerrepresentación de vías relacionadas con la inmunidad protectora, la patología inflamatoria y la regulación de linfocitos, junto con una disminución de rutas implicadas en la

regulación de procesos inmunitarios, lo que sugiere un desequilibrio hacia un estado proinflamatorio.

Para validar estos hallazgos *in vivo*, los autores detectaron actividad de mieloperoxidasa en fagocitos activados, observando una señal aumentada en los ratones *Gdap1*^{-/-}, especialmente en la médula espinal y en el peritoneo. Estos resultados confirman la existencia de una activación inmunitaria periférica y central asociada a la deficiencia de GDAP1.

En cuanto al perfil de activación de microglía y macrófagos, se observó que el marcador antiinflamatorio CD206 no presentaba cambios relevantes, mientras que el marcador proinflamatorio CD86 aumentaba de forma significativa tanto en la médula espinal como en el nervio ciático. Este patrón es compatible con un predominio de una activación de tipo M1 proinflamatorio. Además, el estudio mostró un aumento de mediadores inflamatorios como TNF- α , pERK e IRF3, así como la activación de componentes del sistema del complemento.

De forma paralela, se observaron alteraciones en proteínas sinápticas y signos de daño axonal evidenciados mediante la expresión de SMI-32, lo que refuerza la implicación de la neuroinflamación en el deterioro estructural del sistema nervioso periférico.

En conjunto, estos hallazgos apoyan la hipótesis de que, en la CMT axonal asociada a GDAP1, la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo en neuronas motoras contribuyen de manera directa a la activación de la respuesta inflamatoria. Esta neuroinflamación no parece ser un fenómeno secundario, sino un componente activo de la fisiopatología de la enfermedad, con implicaciones relevantes en su progresión.

2. POSIBLES TRATAMIENTOS RELACIONADOS CON LA INFLAMACIÓN

Una vez demostrada la existencia de inflamación en determinadas variables de la enfermedad, se procede a exponer una revisión de los posibles tratamientos antiinflamatorios:

Como hemos visto en el apartado anterior, la creciente evidencia indica que el estrés oxidativo y la neuroinflamación son componentes fundamentales en la fisiopatología de CMT1A, lo que ha impulsado la búsqueda de terapias dirigidas a modular estos procesos. En este contexto, la melatonina ha sido propuesta como una estrategia terapéutica prometedora debido a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y su capacidad para actuar a nivel mitocondrial.

En un estudio piloto realizado en tres pacientes pediátricos con CMT1A [20], de entre 8 y 10 años de edad, tratados con melatonina (60 mg a las 21:00 h y 10 mg a las 09:00 h), el tratamiento durante seis meses produjo una normalización significativa de diversos marcadores de estrés oxidativo e inflamación. En concreto, se observó una disminución de la peroxidación lipídica y de los niveles de nitritos, así como de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α e IFN- γ , que previamente se encontraban elevadas en estos pacientes. Estos hallazgos respaldan la existencia de un estado hiperoxidativo e inflamatorio sistémico en la CMT1A, que podría contribuir al proceso de desmielinización y degeneración axonal.

En cuanto al mecanismo de acción, la melatonina parece ejercer sus efectos mediante la inhibición de vías clave de la respuesta inflamatoria innata, especialmente la vía de NF- κ B, responsable de la transcripción de múltiples mediadores proinflamatorios, y el inflamasoma NLRP3, implicado en la activación de citocinas como IL-1 β . Además, se ha observado que la melatonina reduce la producción de especies reactivas de oxígeno, lo que no solo limita el daño oxidativo directo sobre lípidos y proteínas, sino que también interrumpe los circuitos de retroalimentación positiva entre estrés oxidativo e inflamación.

Por otro lado, el tratamiento con melatonina contribuye a restaurar el equilibrio redox celular mediante la normalización del sistema antioxidante endógeno. En particular, se ha descrito una recuperación del ciclo del glutatión, evidenciada por la

normalización de la relación GSSG/GSH, así como una regulación de la actividad de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa y la glutatión S-transferasa. Este efecto es relevante, ya que en condiciones de estrés oxidativo crónico, como ocurre en la CMT1A, la sobreactivación de estos sistemas refleja un intento compensatorio que puede resultar insuficiente y conducir al agotamiento de las defensas antioxidantes.

Para finalizar, los resultados disponibles sugieren que la melatonina actúa de manera multifactorial, modulando tanto el componente oxidativo como el inflamatorio de la enfermedad, lo que podría traducirse en una reducción del daño tisular y, potencialmente, en una ralentización del proceso neurodegenerativo. Sin embargo, estos hallazgos deben interpretarse con cautela debido al reducido tamaño muestral y a la falta de correlación con variables clínicas funcionales. Por ello, son necesarios estudios adicionales con mayor número de pacientes y seguimiento a largo plazo que permitan confirmar su utilidad terapéutica en la CMT1A.

Por otra parte, tenemos el siguiente estudio que nos habla sobre cómo puede mejorar CMT1A empleando un tratamiento de nanocomplejos de curcumina [21].

La curcumina es un polifenol natural derivado de *Curcuma longa* que presenta múltiples propiedades biológicas, entre ellas efectos antioxidantes y antiinflamatorios. Diversos estudios han demostrado su potencial en modelos experimentales de neuropatías periféricas, incluyendo neuropatía diabética, alcohólica y formas hereditarias como la CMT, donde se ha observado una mejoría del fenotipo neuropático y de la función nerviosa. No obstante, la aplicación clínica de la curcumina se ha visto limitada por sus desfavorables propiedades farmacocinéticas, caracterizadas por una baja solubilidad en medios acuosos, escasa estabilidad a pH fisiológico y reducida biodisponibilidad sistémica, lo que compromete su eficacia terapéutica.

Con el objetivo de superar estas limitaciones, el estudio analizado propone el uso de un sistema de liberación basado en nanotecnología, denominado NanoCur, que consiste en la encapsulación de curcumina en un complejo formado por nanocristales de celulosa y β -ciclodextrina. Esta formulación mejora las propiedades farmacocinéticas del compuesto, facilitando su estabilidad y su llegada al tejido

nervioso. El trabajo evalúa la eficacia de NanoCur en modelos animales de CMT1A en fases más avanzadas de la enfermedad, comparando sus efectos con los de una formulación comercial de curcumina (Theracurmin), y analizando tanto su mecanismo de acción como su perfil de seguridad.

Los resultados obtenidos evidencian que el tratamiento con NanoCur produce una mejora significativa en distintos parámetros funcionales y estructurales asociados a la enfermedad. En modelos de rata con CMT1A, la administración del nanocomplejo se asoció con una mejora progresiva de la coordinación sensoriomotora, una normalización del patrón de la marcha y un aumento relevante de la velocidad de conducción nerviosa, lo que indica una recuperación funcional del nervio periférico. Estos efectos fueron claramente superiores a los observados con Theracurmin, que mostró beneficios más limitados.

A nivel histológico, el tratamiento con NanoCur permitió revertir parcialmente las alteraciones características de la CMT1A, como la desmielinización, la presencia de estructuras patológicas (bulbos de cebolla) y la infiltración de células inflamatorias en el nervio periférico. Asimismo, el análisis del g-ratio mostró una mejora en el grosor de la mielina, especialmente en axones de mayor calibre, lo que sugiere una recuperación estructural significativa del tejido nervioso.

La eficacia del tratamiento también fue confirmada en un modelo murino transgénico (ratones C61), que presenta distintos grados de severidad de la enfermedad. En estos animales, NanoCur mejoró el rendimiento motor, incrementó la fuerza muscular y favoreció la conducción nerviosa, incluso en los casos más graves, lo que refuerza su potencial terapéutico en diferentes estadios de la patología.

Uno de los aspectos más relevantes del estudio es la demostración del efecto antiinflamatorio de NanoCur. El tratamiento redujo de forma significativa la infiltración de macrófagos en los nervios periféricos, un proceso implicado en la progresión del daño nervioso en la CMT1A. Además, se observaron cambios en la expresión de mediadores inflamatorios, con un aumento de proteínas con función antiinflamatoria y una disminución de marcadores proinflamatorios, lo que indica una modulación favorable del entorno inflamatorio. Estos efectos se suman a la capacidad previamente descrita de la curcumina para reducir el estrés oxidativo y el estrés del

retículo endoplásmico, sugiriendo un mecanismo de acción multifactorial que actúa sobre varias vías implicadas en la degeneración nerviosa.

En relación con la seguridad, el estudio no detectó efectos adversos significativos tras la administración prolongada de NanoCur, ni a nivel celular ni sistémico. Los parámetros de función renal y hepática se mantuvieron dentro de valores normales, y no se observaron alteraciones en el peso corporal de los animales tratados, lo que indica un perfil de toxicidad favorable. Asimismo, se demostró que el nanocomplejo facilita la entrada de la curcumina en las células mediante mecanismos de endocitosis, lo que contribuye a mejorar su eficacia terapéutica.

Así pues, los resultados sugieren que NanoCur constituye una estrategia prometedora en el tratamiento de la CMT1A, especialmente por su capacidad para modular procesos inflamatorios. Su acción combinada sobre diferentes mecanismos patogénicos, junto con su buen perfil de seguridad, lo posiciona como un posible candidato terapéutico no solo para la CMT1A, sino también para otras neuropatías periféricas en las que la inflamación desempeña un papel relevante. No obstante, será necesario confirmar estos hallazgos en estudios clínicos en humanos para establecer su aplicabilidad en la práctica clínica.

DISCUSIÓN

Las formas más frecuentes de la enfermedad corresponden a las neuropatías desmielinizantes tipo CMT1 y a las formas axonales agrupadas dentro de la CMT2. Entre ellas, la CMT1A constituye el subtipo más prevalente y está causada por una duplicación del gen PMP22, implicado en el mantenimiento de la mielina periférica. Por otro lado, variantes como la CMTX1 se asocian a mutaciones en el gen GJB1, responsable de la síntesis de la conexina 32, proteína fundamental para la comunicación intercelular en las células de Schwann.

Durante los últimos años, diferentes estudios experimentales han puesto de manifiesto que la degeneración nerviosa observada en determinados subtipos de CMT no depende exclusivamente de la alteración genética primaria, sino también de procesos inflamatorios secundarios que contribuyen al deterioro funcional del nervio periférico. En este contexto, la participación de macrófagos y otras células inmunitarias ha adquirido especial relevancia.

En modelos animales de CMT1A se ha observado una infiltración significativa de macrófagos en los nervios periféricos afectados. Estas células inmunitarias participan activamente en los procesos de desmielinización mediante la liberación de citocinas proinflamatorias, especies reactivas de oxígeno y otros mediadores capaces de amplificar el daño tisular. Además, la activación mantenida de la respuesta inflamatoria favorece un microambiente neurotóxico que contribuye a la progresión de la neuropatía.

Diversos estudios han demostrado que la reducción del reclutamiento de macrófagos puede atenuar parcialmente el daño nervioso. La inhibición de moléculas quimiotácticas como CCL2 o de receptores relacionados con la activación macrofágica, como CSF-1R, ha mostrado efectos beneficiosos en modelos experimentales, reduciendo la desmielinización y mejorando determinados parámetros funcionales. Sin embargo, los resultados también indican que la eficacia terapéutica depende en gran medida del momento de intervención, siendo más efectiva en fases tempranas de la enfermedad.

Además de los macrófagos, también se ha descrito la participación de células de Schwann alteradas en la perpetuación de la respuesta inflamatoria. Las mutaciones genéticas responsables de la enfermedad generan estrés celular y activación de vías inflamatorias intracelulares que favorecen la producción de mediadores proinflamatorios. De esta forma, las propias células de Schwann contribuyen al mantenimiento del proceso neuroinflamatorio.

Por otra parte, la afectación axonal observada en formas como CMT2A2, asociada a mutaciones en MFN2, se relaciona con alteraciones en la dinámica mitocondrial y en el transporte axonal. La disfunción mitocondrial favorece el estrés oxidativo y puede inducir mecanismos inflamatorios secundarios que agravan el daño neuronal. Estos hallazgos sugieren que la inflamación constituye un fenómeno común en diferentes subtipos de CMT, aunque los mecanismos implicados puedan variar según la alteración genética responsable.

A pesar de estos avances, la aplicación clínica de terapias antiinflamatorias continúa siendo limitada. Actualmente no existe un tratamiento curativo para la enfermedad y el abordaje terapéutico sigue siendo principalmente sintomático y rehabilitador. No obstante, los estudios experimentales disponibles respaldan el interés de desarrollar nuevas estrategias dirigidas a modular la respuesta inflamatoria como complemento al tratamiento convencional.

En relación con el tratamiento rehabilitador, las medidas actuales se centran en preservar la funcionalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes. La debilidad muscular distal y la caída del antepié constituyen algunas de las manifestaciones clínicas más frecuentes, motivo por el cual las AFO representan una herramienta terapéutica fundamental. Estos dispositivos mejoran la estabilidad de la marcha, reducen el riesgo de caídas y compensan parcialmente las alteraciones sensitivas presentes en la enfermedad.

Asimismo, diferentes estudios apoyan la realización de programas de ejercicio aeróbico y entrenamiento de fuerza adaptado, ya que contribuyen a preservar la capacidad funcional y ralentizar parcialmente la pérdida muscular. En población pediátrica, los programas de resistencia progresiva han mostrado resultados especialmente favorables sobre la musculatura dorsiflexora.

La afectación de la musculatura intrínseca de la mano también representa una importante limitación funcional en numerosos pacientes. En este contexto, la terapia ocupacional desempeña un papel esencial mediante la utilización de férulas, productos de apoyo y estrategias dirigidas a mantener la autonomía en las actividades de la vida diaria.

En resumen, la evidencia científica actual sugiere que la inflamación desempeña un papel relevante en la fisiopatología de la enfermedad y podría constituir una potencial diana terapéutica en el futuro. Sin embargo, todavía son necesarios más estudios clínicos que permitan comprender con mayor precisión los mecanismos neuroinflamatorios implicados y desarrollar tratamientos eficaces capaces de modificar la progresión de la neuropatía.



CONCLUSIONES

La enfermedad de CMT continúa representando un importante reto clínico y terapéutico debido a su elevada heterogeneidad genética y a la ausencia de tratamientos curativos capaces de frenar su progresión. Aunque las alteraciones genéticas constituyen el origen primario de la neuropatía, la evidencia científica actual demuestra que los mecanismos inflamatorios desempeñan un papel relevante en la evolución del daño nervioso periférico.

Los estudios experimentales analizados muestran que la activación de macrófagos y la liberación de mediadores proinflamatorios contribuyen a los procesos de desmielinización y degeneración axonal observados en determinados subtipos de la enfermedad. Asimismo, las células de Schwann alteradas participan activamente en la perpetuación de la inflamación, favoreciendo la progresión de la neuropatía.

La modulación de la respuesta inflamatoria ha mostrado resultados prometedores en modelos animales, especialmente mediante estrategias dirigidas a reducir el reclutamiento y activación de macrófagos. Sin embargo, la eficacia de estas intervenciones parece depender en gran medida del momento de aplicación, siendo más efectivas en fases tempranas de la enfermedad. A pesar de ello, la traslación de estos hallazgos experimentales a la práctica clínica todavía es limitada y requiere de nuevos estudios en humanos que permitan evaluar su seguridad y eficacia a largo plazo.

Actualmente, el tratamiento de la enfermedad continúa siendo fundamentalmente sintomático y multidisciplinar. Las medidas rehabilitadoras, el uso de órtesis y la terapia ocupacional desempeñan un papel esencial para preservar la funcionalidad, mantener la autonomía y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

En conjunto, los resultados revisados apoyan la hipótesis de que la inflamación no constituye únicamente una consecuencia secundaria del daño nervioso, sino que participa activamente en la fisiopatología de la enfermedad. Por ello, la identificación de nuevas dianas terapéuticas relacionadas con la neuroinflamación podría abrir nuevas perspectivas en el abordaje futuro de la enfermedad de CMT.

BIBLIOGRAFÍA

1. Szigeti K, Lupski JR. Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(6):703-10. doi:10.1038/ejhg.2009.31.
2. Nave KA, Sereda MW, Ehrenreich H. Mechanisms of disease: inherited demyelinating neuropathies—from basic to clinical research. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007;3(8):453-64. doi:10.1038/ncpneuro0583.
3. McCray BA, Scherer SS. Axonal Charcot-Marie-Tooth disease: from common pathogenic mechanisms to emerging treatment opportunities. *Neurotherapeutics.* 2021;18(4):2269-2285. doi:10.1007/s13311-021-01099-2.
4. Hattori N, Yamamoto M, Yoshihara T, Koike H, Nakagawa M, Yoshikawa H, et al. Demyelinating and axonal features of Charcot–Marie–Tooth disease with mutations of myelin-related proteins (PMP22, MPZ and Cx32): a clinicopathological study of 205 Japanese patients. *Brain.* 2003;126(1):134-51. doi:10.1093/brain/awg012.
5. Stassart RM, Möbius W, Nave KA, Edgar JM. The axon-myelin unit in development and degenerative disease. *Front Neurosci.* 2018;12:467. doi:10.3389/fnins.2018.00467.
6. Morena J, Gupta A, Hoyle JC. Charcot-Marie-Tooth: From molecules to therapy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(14):3419. doi:10.3390/ijms20143419.
7. Burns J, Timmerman V, Laurá M, Yiu EM, D'Antonio M, Mukherjee-Clavin B, et al. Charcot–Marie–Tooth disease and related neuropathies. *Nat Rev Dis Primers.* 2026;12(1):3. doi:10.1038/s41572-025-00679-2.
8. Cornett KM, Menezes MP, Bray P, Halaki M, Shy RR, Yum SW, et al. Phenotypic variability of childhood Charcot-Marie-Tooth disease. *JAMA Neurol.* 2016;73(6):645-51. doi:10.1001/jamaneurol.2016.0171.
9. Sivera Mascaró R, García Sobrino T, Horga Hernández A, Pelayo Negro AL, Alonso Jiménez A, Antelo Pose A, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and

management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurologia*. 2025;40(3):290-305. doi:10.1016/j.nrleng.2024.02.008.

10. Burns J, Ouvrier RA, Yiu EM, et al. Ascorbic acid for Charcot-Marie-Tooth disease type 1A in children: a randomised, double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy trial. *Lancet Neurol*. 2009;8(6):537-44.

11. Skorupinska M, Ramdharry G, Byrne B, et al. *Pregnancy and delivery in patients with Charcot-Marie-Tooth disease and related disorders*. *Obstet Med*. 2023;16(2):83-87.

12. Cavaletti G, Forsey K, Alberti P. Toxic medications in Charcot–Marie–Tooth patients: A systematic review. *J Peripher Nerv Syst*. 2023;28(3):295-307. doi:10.1111/jns.12566

13. Corrado B, Ciardi G, Bargigli C. Rehabilitation management of the Charcot-Marie-Tooth syndrome: a systematic review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(17):e3278. doi:10.1097/MD.0000000000003278.

14. Kamińska J, Kochański A. A role of inflammation in Charcot-Marie-Tooth disorders—in a perspective of treatment? *Int J Mol Sci*. 2024;26(1):15. doi:10.3390/ijms26010015.

15. Ostertag C, Klein D, Martini R. Presymptomatic macrophage targeting has a long-lasting therapeutic effect on treatment termination in a mouse model of Charcot-Marie-Tooth 1. *Exp Neurol*. 2022;357:114195. doi:10.1016/j.expneurol.2022.114195.

16. Klein D, Groh J, Yuan X, Berve K, Stassart R, Fledrich R, et al. Early targeting of endoneurial macrophages alleviates the neuropathy and affects abnormal Schwann cell differentiation in a mouse model of Charcot-Marie-Tooth 1A. *Glia*. 2022;70(6):1100-16. doi:10.1002/glia.24158.

17. Groh J, Heintz K, Kohl B, Wessig C, Greeske J, Fischer S, et al. Attenuation of MCP-1/CCL2 expression ameliorates neuropathy in a mouse model for Charcot–Marie–Tooth 1X. *Hum Mol Genet*. 2010;19(18):3530-43. doi:10.1093/hmg/ddq269.

18. Fernandez-Lizarbe S, Civera-Tregón A, Cantarero L, Herrero I, Juárez P, Hoenicka J, et al. Neuroinflammation in the pathogenesis of axonal Charcot-Marie-Tooth disease caused by lack of GDAP1. *Exp Neurol*. 2019;320:113004. doi:10.1016/j.expneurol.2019.113004.
19. Cantarero L, Hoenicka J, Palau F. Unraveling GDAP1: bridging mitochondrial biology and peripheral neuropathy. *Biomolecules*. 2026;16(2):280. doi:10.3390/biom16020280.
20. Chahbouni M, López MDS, Molina-Carballo A, De Haro T, Muñoz-Hoyos A, Fernández-Ortiz M, et al. Melatonin treatment reduces oxidative damage and normalizes plasma pro-inflammatory cytokines in patients suffering from Charcot-Marie-Tooth neuropathy: a pilot study in three children. *Molecules*. 2017;22(10):1728. doi:10.3390/molecules22101728.
21. El Massry M, Msheik Z, El Masri T, Ntoutoume GMN, Vignaud L, Richard L, et al. Improvement of Charcot-Marie-Tooth phenotype with a nanocomplex treatment in two transgenic models of CMT1A. *Biomater Res*. 2024;28:0009. doi:10.34133/bmr.0009.
22. Yang X, Zhao L, Campos MM, Abu-Asab M, Ortolan D, Hotaling N, et al. CSF1R blockade induces macrophage ablation and results in mouse choroidal vascular atrophy and RPE disorganization. *eLife*. 2020;9:e55564. doi:10.7554/eLife.55564.
23. Dagher NN, Najafi AR, Kayala KM, Elmore MR, White TE, Medeiros R, et al. Colony-stimulating factor 1 receptor inhibition prevents microglial plaque association and improves cognition in 3xTg-AD mice. *Journal of Neuroinflammation*. 2015;12:139. doi:10.1186/s12974-015-0366-9.