



MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS

Versión ISO 9001:2015

DIRECCIÓN MÉDICA

**SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA DE
REHABILITACIÓN**



Código:
MG-SMR-15



Fecha:
DIC 20

Rev. 02

Hoja: 1 de 21

**GUÍA CLÍNICA DE ENFERMEDADES
NEUROMUSCULARES
(NEUROPATIA PERIFÉRICA
HEREDITARIA CHARCOT MARIE
TOOTH)**

	Elaboró:	Revisó:	Autorizó:
Puesto	Jefatura de Servicio de Electromiografía y Distrofia Muscular	Jefatura de la División de Rehabilitación Neurológica	Subdirección de Medicina de Rehabilitación
Firma			

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SMR-15
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA DE REHABILITACIÓN		Rev. 02
			Hoja: 2 de 21

1. Propósito

Establecer los lineamientos necesarios para elaborar de forma sistemática el proceso de atención que se sigue a los pacientes con Neuropatía Periférica Hereditaria Charcot Marie Tooth que son atendidos por el Servicio, describiendo la enfermedad, el proceso de diagnóstico clínico, los estudios de gabinete básicos y especiales, clasificaciones útiles, tratamiento y control en la Consulta externa.

2. Alcance

Aplica a todo el personal

3. Responsabilidades

Subdirector:

- Implementar y verificar el cumplimiento de éste procedimiento
- Brindar los recursos necesarios.

Jefe de Servicio:



- Elaborar la guía del padecimiento
- Supervisar el cumplimiento de la misma
- Procurar el cumplimiento de la misma

Medico Adscrito:

- Ejecutar la guía
- Participar en la revisión

4. Políticas de operación y normas.

Revisión será cada dos años o antes si fuera necesario.

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SMR-15
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA DE REHABILITACIÓN		Rev. 02
			Hoja: 3 de 21

NEUROPATIA PERIFÉRICA HEREDITARIA CHARCOT MARIE TOOTH

5. Definición

Las neuropatías periféricas son un grupo diversos trastornos que afectan los nervios periféricos. En general podemos distinguir entre neuropatías hereditarias asociadas a defectos metabólicos y neuropatías hereditarias no metabólicas que afectan principalmente a la estructura de los nervios periféricos. Las neuropatías no metabólicas constituyen el conjunto más prevalente de neuropatías periféricas de índole hereditario.

La neuropatía periférica mixta Charcot-Marie-Tooth (CMT) es una enfermedad que demuestra una gran heterogeneidad genética. Su herencia puede ser autosómica dominante, recesiva y ligada al X. Se ha estimado que la frecuencia de CMT1 es del 70% y para CMT2 es del 20%, mientras que el porcentaje restante corresponde principalmente a la forma ligada al cromosoma X. Con el estudio de ciertos marcadores genéticos y análisis de ligamiento en familias con CMT1, se han identificado cuatro genes: La forma 1A que se ubica en 17p11.2 (Timmerman 1990), la forma 1B localizada en 1q22, 1C en 16p13.3 y 1D mapeado en 10q21.1.



La existencia de una correlación entre el estudio electrofisiológico y patológico, permitió a Dick y Lambert en 1968, establecer la clasificación de las Neuropatías Hereditarias Sensitivas y Motoras (NHSM), que sin lugar a dudas ha servido de base para ser complementada por la genética actual. El epónimo "Charcot-Marie-Tooth", (CMT) es sinónimo de NHMS y en la actualidad usado indistintamente.

Harding y Thomas establecieron que la VCN motora media del nervio mediano, que permite separar los tipos I y II es de 38 m/seg.; esto es, en el tipo I, la VCN está por debajo de este valor y en el tipo II por encima.

La NHMS I (CMT1) es la forma más frecuente y se caracteriza por una disminución de la velocidad de conducción nerviosa (inferior a 38 m/seg.) y la aparición de los bulbos de cebolla en la biopsia del nervio periférico por la desmielinización y remielinización del nervio.

La NHMS II (CMT2) cursa con velocidad de conducción normal o casi normal y disminución del número de axones mielinizados, sin evidencia de desmielinización y remielinización, pero con signos de degeneración axonal importante. Para su diagnóstico es importante el complemento de biopsia de nervio y/ o estudio molecular, ya que electrofisiológicamente solo podemos ver la amplitud de potenciales de acción compuesto (PAC) disminuido y alteraciones en la onda F.

Existen otros tipos menos frecuentes el 3 y el 4 así como subtipos que tienen cierta variabilidad fenotípica.

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SMR-15
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA DE REHABILITACIÓN		Rev. 02
	Hoja: 4 de 21		

6. Diagnóstico.

6.1 Cuadro Clínico

Los pacientes manifiestan variabilidad en la expresión clínica, que se observa desde un dolor leve, hipoestesia, ligera disminución de la fuerza muscular, hasta la debilidad muscular grave acompañado con o sin pérdida de la sensibilidad y atrofia de los músculos distales. Estos cambios son secundarios a un defecto en la mielinización de los nervios periféricos. Los síntomas y signos clínicos incluyen: marcha en equino, deformidad del pie en cavo varo, apariencia de las extremidades inferiores en "copa de champagne", y pérdida o disminución de los reflejos osteotendinosos, con atrofia de los músculos intrínsecos de manos y pies. La velocidad de la marcha es significativamente menor a la que deberían tener de acuerdo a su talla y edad. Se incrementa la flexión plantar durante el contacto inicial, se reduce la dorsiflexión durante el balanceo, disminuye la flexión plantar en el despegue y hay una excesiva supinación del pie. También se puede presentar con debilidad de los dorsiflexores y flexores plantares manifestándose con marcha en stepagge. Dependiendo del tipo pueden tener alteraciones asociadas de acuerdo a la clasificación

Presentan deformaciones estructurales en el pie, aumento del arco en el mismo, dedos en garra. Frecuentes torceduras del pie por debilidad de los mismos, Adelgazamiento (atrofia muscular) progresiva de las extremidades inferiores ocasionando dificultad para correr, después caminar, presentando una marcha anormal. La función de las manos también puede estar afectada, ocasionando dificultad para escribir y realizar algunas cosas con destreza. Puede haber alteraciones de la sensibilidad

La severidad varía de paciente a paciente en una misma familia, puede afectara al hijo más severamente que a los padres

6.1 Clasificación

Dominante, desmielinizante

Enfermedad	Gen	Locus	Inicio	Síntomas	Reflejos	NCVs
<u>CMT 1A</u>	PMP-22	17p11	Primera década	Debilidad Distal	Ausente	15 a 20 m/seg
<u>CMT 1B</u>	P ₀	1q22	1 década	Debilidad Distal	Ausente	<20 M/s
<u>CMT 1C</u>	LITAF	16p13	2 década	Debilidad Distal	Reducidos	16 a 25 M/s
<u>CMT 1D</u>	EGR2	10q21	2 década	Debilidad Distal	Ausente	26 a 42 M/s
<u>CMT X</u> (S-	GJB1	Xq13	2 década	Debilidad	Ausente	25 a 40 M/s

D*)				Distal	distal	
HNPP	PMP-22	17p11	3 década	Debilidad episódica Focal	Normal	Atrapamiento
Dejerine-Sottas (HMSN 3)	PMP-22 8q23 EGR2	17p11 8q23 10q21	2 años	Debilidad Severa	Ausente	<10 m/s
CMT Intermedia NCV	DNM2 10q24 1p34 P ₀ CMT-X	19p12 10q24 1p34 1q22 Xq13	1 a 2 décadas	Debilidad Distal		25 a 50 M/s

CMT 2 Axonal Dominante

CMT 2A	KIF1Bβ	1p36	10 años	Debilidad Distal	Ausente distal	> 38 M/s
	MFN2	1p36				
CMT 2B	RAB7	3q13	2 década	Debilidad Distal y pérdida sensitiva, acromutilación	Ausente distal	Perdida axonal
CMT 2C	TRPV4	12q24	1 década	Debilidad Distal y cuerdas vocales	Ausente	> 50 M/s
CMT 2D	GARS	7p15	16 a 30 años	Debilidad Distal de ext sup e inf.	Reducidos	Perdida axonal
CMT 2E	NF-68	8p21	1 a 40 años	Debilidad Distal	Reducidos	Perdida axonal
CMT 2F/ Distal HMN	HSPB1	7q11	6 a 54 años	Dificultad caminar	Reducidos	Perdida axonal
CMT 2G		12q12	15 a 25 años	Debilidad Distal	Reducidos	42 a 58 M/s
CMT 2L	HSPB8	12q24	15 a 33 años	Debilidad Distal	Reducidos	Perdida axonal
CMT 2M	DNM2	19p12	0 a 50 años	Debilidad Distal ext sup e inf	Reducidos	Perdida axonal
CMT 2N	AARS	16q22	6 a 54 años	Debilidad Distal	Reducidos	Perdida axonal



				Ext. Inf.		
HMSN-P		3q13	17 a 50 años	Debilidad Proximal calambres	Ausente	Perdida axonal
HSMN + Ataxia	IFRD1	7q22	13 a 27 años	Marcha atáxica	Ausente	Perdida axonal
CMT 2 P₀	P ₀	1q22	37 a 61 años	Debilidad piernas afectación pupilar y auditiva	Reducidos	< 38 M/s a Normal

AR-CMT2: Recessivo; Axonal

<u>AR-CMT2A</u>	Lamin A/C	1q21	2 década	Debilidad Distal	Reducida	Perdida axonal
<u>AR-CMT2B</u>		19q13	3 y 4 década	Debilidad Distal	Ausente distal	Perdida axonal
<u>Andermann</u>	KCC3	15q13	1 década	Hipotonía	Ausente	lenta
<u>Cowchock</u>		Xq24	1 década	Debilidad Distal	Ausente	Perdida axonal

CMT4: Recessivo; Desmilitinante

<u>CMT 4A</u>	GDAP1	8q13	Niñez	Debilidad Distal	Reducida	lenta
<u>CMT 4B</u>	MTMR2	11q22	2 a 4 años	Debilidad Distal Proximal	Ausente	lenta
<u>CMT 4B2</u>	SBF2	11p15	1 y 2 décadas	Debilidad Distal perdida sensorial	Ausente	15-30 m/s
<u>CMT 4C</u>	SH3TC2	5q23	5 a 15 años	Retardo al caminar	Reducida	14 a 32 M/s
<u>CMT 4D (Lom)</u>	NDRG1	8q24	1 a 10 años	Alteración marcha	Ausente	10 a 20 M/s
<u>CMT 4E</u>	EGR2	10q21	Nacimiento	Niño	Ausente	9 a 20

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SMR-15
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA DE REHABILITACIÓN		Rev. 02
	Hoja: 7 de 21		



				hipotónico		M/s
CMT 4F	Periaxin	19q13	1 a 3 años	Retardo al caminar	Ausente	Ausente
CMT 4H	FGD4	12q12	10 a 24 meses	Retardo al caminar	Ausente	< 15 M/s
HMSN-Russe		10q22	8 a 16 años	Debilidad Distal ext. Inf.		Lenta
Dejerine-Sottas (HMSN 3)	<u>P₀</u> <u>CMT 4F</u>	1q22 19q13	2 años	Debilidad severa	Ausente	<10 M/s
Congenital Hypomyelinating Neuropathy	P ₀ EGR2 PMP-22	1q22 10q21 17p11	Nacimiento	Debilidad severa	Ausente	<10 M/s
CCFDN	CTDP1	18q23	1 y 2 década	Debilidad Distal Ext. Inf.	Reducida	20 a 34 M/s

Charcot Marie Tooth tipo 1 (NHMS I)

- Cursa con debilidad distal y atrofia de inicio en la musculatura peroneal, que puede evidenciarse en edades tempranas con trastornos de la marcha (marcha en steppage) o torpeza al correr, pudiendo afectar también a los dedos de las manos, hiporreflexia; pies cavos; Engrosamiento de los nervios a la palpación en algunos casos.
- Grado de afectación moderado. El paciente logra independencia hasta la vejez.; La VCM está disminuida.
- Biopsia del nervio sural muestra signos de desmielinización y remielinización con formación de “bulbos en cebolla” que corresponden a los engrosamientos concéntricos de las prolongaciones de las células de Schwann.
- Tienen un mayor riesgo de presentar una neuropatía inflamatoria aguda
- La hipertrofia de las raíces nerviosas en CMT 1A puede originar una compresión medular

Charcot Marie Tooth tipo 2 (NHMS II)

- La presentación clínica es similar a la de CMT 1
- Edad de inicio suele ser más tardía y la musculatura intrínseca de las manos se afecta en menos casos; La VCM es normal o casi normal ;
- Biopsia del nervio sural muestra signos de degeneración axonal con conservación de las vainas de mielina.

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SMR-15
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA DE REHABILITACIÓN		Rev. 02
			Hoja: 8 de 21

- Las raras formas recesivas son más graves que las dominantes. Se ha encontrado una asociación con el síndrome de las piernas inquietas.

Charcot Marie Tooth tipo 3 (NHMS III o Dejerine Sottas)

- Similar a las formas severas de CMT 1 pero con inicio más temprano, en niños, severa
- Suelen ser esporádicas o recesivas
- VCM muy disminuida
- Biopsia muestra pérdida de fibras mielinizadas y presencia de bulbos en cebolla.

Charcot Marie Tooth tipo 4

- Herencia Recesiva , Desmielinizante,
- Inicia menos del 2 años , severa , progresiva
- Afectación distal en manos y piernas
- Alteraciones de sensibilidad
- Alteraciones de las cuerdas vocales y respiratorias
- VCM menos de 30m/seg
- Patología Hipomielinización y desmielinización

6.3 Laboratorio y Gabinete



Se solicitarán exámenes de laboratorio y radiología para valorar las condiciones generales del paciente.

- Exámenes de Laboratorio: biometría hemática; química sanguínea; examen general de orina.
- Estudios de Rayos X: (tele de tórax, A-P y lateral de columna dorso- lumbar y dorso-plantar de pies y de otra región que lo requiera).

Estudio de electrodiagnóstico:

Se realizarán estudios de neuroconducción motora y sensitiva para valorar los nervios periféricos. La neuroconducción motora se realizará de nervio mediano cubital, peroneo y tibial. La neuroconducción sensitiva de mediano, cubital, peroneo superficial y sural, en donde se va a valorar la latencia, amplitud y velocidad de conducción nerviosa.

La neuroconducción motora es el estudio más importante para poder realizar el diagnóstico entre neuropatía desmielinizante y axonal. El tipo 1 (CMT1) con una disminución de las velocidades de conducción motora (VCM) <38m/s y el tipo 2 (CMT2) con VCN normales o cerca de lo normal en términos generales; pero existen clasificaciones según la VCM para agrupar los diferentes tipos de esta enfermedad en desmielinizantes y axonales.

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SMR-15
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA DE REHABILITACIÓN		Rev. 02
	Hoja: 9 de 21		



La electromiografía se debe hacer con electrodo de aguja monopolar o concéntrica. Este estudio debe ser individualizado en cada paciente y se exploraran los músculos dependiendo su sintomatología. En los músculos de extremidades superiores e inferiores y paravertebrales, los músculos más afectados son los músculos distales intrínsecos de manos (interóseos, lumbricales, etc.), abductor corto del pulgar, abductor del meñique y los medianamente afectados los músculos proximales supraespinoso deltoides, bíceps. En extremidades inferiores gemelo internos, tibial anterior. Peroneos, cuádriceps, aductor mayor, etc. En donde se valorarán en el reposo con datos de inestabilidad de membrana o denervación (fibrilaciones y ondas positivas) y en la fase de contracción voluntaria máxima si existe un patrón neuropático, el cual se califica en relación a la frecuencia, duración y amplitud de las unidades motoras observadas electrofisiológicamente y presencia de potenciales polifásicos, en el caso de un patrón neuropático potenciales de unidad motora tienen duración y amplitud aumentada y frecuencia disminuida, así como con potenciales polifásicos, ¹ver **Manual de operaciones de electromiografía.**)

6.4 Genética

La enfermedad de CMT1A en la mayoría de los casos se debe a una duplicación de DNA en tandem de 1.5 Mb localizada en el cromosoma 17p11.2-p12 (Lupski 1991).

Aparentemente la duplicación es regulada por un elemento génico que tiene la capacidad de transponerse y está localizado cerca de un punto de mayor predisposición a mutaciones. El hallazgo de la duplicación génica o los casos en que se presentan triso mías parciales en pacientes, en donde se involucra la región que contiene al gen PMP22, sugieren que el incremento en la dosis génica aumenta la expresión de la proteína de 22 KDa lo cual provoca el fenotipo CMT1A; ya que ésta proteína es de gran importancia en la constitución normal de la mielina de las células del nervio periférico.

El gen responsable en CMT1B se denomina MPZ (Mielín Protein Zero) y se ha mapeado en el cromosoma 1q22-23, adyacente al locus Duffy. Está regulado por un sólo promotor y contiene 6 exones. El gen MPZ codifica para la síntesis de la proteína P0, que es una proteína de tipo estructural con un peso molecular de 28 kDa y representa más del 50% del total de las proteínas que componen la mielina. Los exones 1, 2 y 3 codifican para el dominio extracelular, que es una porción hidrofóbica glicosilada similar a las cadenas variables de las inmunoglobulinas, este segmento es necesario para la adhesión celular y tiene un papel fundamental en la formación y compactación de la mielina (Tachi 2001). Recientemente se ha reconocido el gen causal de la forma 1C, el cual se ubica en la región 16p13.3-p12, y codifica para el producto denominado LITAF (Lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha) el cual es un potente inductor de un factor de necrosis tumoral en los monocitos y macrófagos. El gen contiene 4 exones y las mutaciones reportadas son de tipo puntual de sentido equivocado. Además, en algunas familias con CMT1 y patrón de herencia autosómico dominante, se han reportado mutaciones en el gen que codifica para el factor de transcripción de respuesta temprana a crecimiento (EGR2) mapeado en la región cromosómica 10q21.1-q22.1. La expresión de este gen en el nervio periférico se relaciona

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SMR-15
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA DE REHABILITACIÓN		Rev. 02
	Hoja: 10 de 21		

específicamente con mielinización, asociándose clínicamente a los síndromes de Dejerine-Sotas y Roussy and Levy.

Existe una forma ligada al cromosoma X, la cual involucra al gen de la proteína Conexina 32 (CX32) localizada en Xq13.1. Las mutaciones en su mayoría son de tipo puntual, que han sido detectadas básicamente por secuenciación directa. Los estudios de neuroconducción revelan un patrón mixto y las VCM son ligeramente por debajo de lo normal, sin embargo una característica clínica distintiva en los pacientes es que pueden presentar una afección cerebral transitoria, debido a que el gen se expresa tanto en nervio periférico como en cerebro.

Para determinar la duplicación génica en los casos de CMT1A se han utilizado diversas técnicas, principalmente Hibridación in situ fluorescente y el análisis de fragmentos polimórficos en gel por campos pulsado, sin embargo son estudios que implican una gran inversión de tiempo. Una alternativa para lograr la detección de estas variables genéticas es mediante uso de métodos cuantitativos de alta precisión como la Reacción en cadena de la Polimerasa con cuantificación en Tiempo Real (PCR-TR). La cual es una técnica con alta sensibilidad, de bajo consumo de tiempo y relativamente sencilla que permitirá proseguir con la detección de otras mutaciones.



Estudio genético:

Se tomarán (en el área de Genética) 5 ml de sangre periférica en un tubo vacutainer con EDTA como anticoagulante y se almacenará a 4°C hasta su procesamiento. A partir de la muestra se extraerá ADN para el análisis molecular de las mutaciones causales de la DMD. Cerca del 65% de las mutaciones consisten en deleciones parciales ubicadas en los denominados “sitios calientes” del gen donde residen los exones 3-7 y 44-55. Las mutaciones puntuales y pequeñas deleciones e inserciones son la causa del 35% de los casos restantes. Las técnicas moleculares utilizadas serán PCR multiplex, MLPA, PCR tiempo real y secuenciación (**ver Manual de Operaciones de Genética**).

6.5 Biopsia Nervio y Músculo

En los tipos desmielinizantes no se realizara biopsia de nervio o músculo conforme reporta la literatura, debido a que el estudio electrofisiológico es suficiente para diferenciarlas en desmielinizantes, solo se realizará en algunos casos de tipo axonal en los que haya duda diagnóstica.

Bajo anestesia general se tomarán las biopsias de nervio sural y músculo peroneo. El tejido debe ser fijado de inmediato en glutaraldehído al 2.5% en buffer de fosfatos con pH 7.4 y posfijado en tetraóxido de osmio amortiguado, el tejido se deshidratara y se incluirá en resina. Se harán cortes semifinos de 1 micra que se teñirán con azul de toluidina para seleccionar el área de estudio ultraestructural y posteriormente se realizaran los cortes para ser observados al microscopio electrónico de transmisión. Se observará el ordenamiento de las miofibrillas, el grado de desmielinización, la formación de bulbos en cebolla, el grosor y la cantidad de nervios, aumento del tejido conjuntivo, presencia o

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SMR-15
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA DE REHABILITACIÓN		Rev. 02
	Hoja: 11 de 21		

ausencia de túbulos y/o filamentos dentro de los axones (**ver Manual de Operaciones de Microscopia**).

6.6 Trabajo Social

Es el responsable de realizar el estudio socioeconómico, tomando en cuenta además del ingreso, la ocupación, vivienda, lugar de residencia, alimentación, número de enfermos, así como el tipo de discapacidad permanente o temporal. Se encarga de buscar alojamiento de pacientes foráneos en los que el tratamiento es de varios días. Otra de sus funciones es coordinarse con otros Institutos con la finalidad de establecer algunos enlaces solicitando estudios a otras especialidades necesarias para la atención del paciente.

Realiza visitas domiciliarias con diferentes objetivos, entre ellos el de conocer las barreras arquitectónicas. Brinda orientación necesaria a pacientes y familiares en diferentes actividades

7. Tratamiento



Actualmente no se tiene un tratamiento específico que cure la enfermedad; sin embargo es de gran importancia dar un manejo integral al paciente con neuropatía, con la finalidad de otorgarles una mejor calidad de vida.

Posterior al diagnóstico, se debe establecer un manejo multidisciplinario, involucrando diferentes especialidades como son: rehabilitación, ortopedia, cardiología, neurología, neumología, gastroenterología/nutrición, anestesia (en caso de eventos quirúrgicos y cuidados de emergencia) psicología, genética, etc. Dicho manejo dependerá de la etapa de evolución en la que se encuentre cada paciente, a reserva de proporcionarle apoyo continuo a través de valoraciones médicas, educación, seguimiento familiar y asesoramiento genético.

7.1 Asesoramiento Genético

El asesoramiento genético es el proceso educativo de informar a los pacientes y familiares, referente a la etiología, riesgo de recurrencia y consecuencias de enfermedades genéticas, con la finalidad de ayudarles a tomar decisiones médicas y medidas preventivas en cuanto a reproducción, con suficiente conocimiento de causa

La CMT1A presenta un tipo de herencia autosómica dominante, por lo que el riesgo de recurrencia de heredar la enfermedad a su descendencia es de un 50% de probabilidad independientemente del sexo. Sin embargo existen eventos epigenéticos que deben tenerse en consideración al momento de realizar el asesoramiento genético. Palau. et al. Estudió el origen parental de la duplicación en 9 casos y demostró que en todos ellos la mutación fue producto de un intercambio desigual de cromátides durante la espermatogénesis. Sugirió que puede existir un factor específico en el varón que podría influir en la duplicación y/o estabilización del cromosoma duplicado.

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SMR-15
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA DE REHABILITACIÓN		Rev. 02
	Hoja: 12 de 21		

Sin embargo estos datos estadísticos no están disponibles en población mexicana ni en otros subtipos de CMT1. El diagnóstico prenatal es posible cuando se reconoce la duplicación identificada en el caso índice. Es por este motivo que se requiere de identificar la causa genética específica para poder brindar un asesoramiento genético adecuado a los enfermos y a sus familias. Finalmente se deben considerar los aspectos éticos, legales y psicosociales de los estudios moleculares en niños y adolescentes que se presenten con esta patología.

7.2 Médico

7.2.1 Medicamentos

No existen actualmente medicamentos que puedan curar la enfermedad. Sin embargo se han realizado ensayos clínicos con Vitamina C en modelos de ratones del tipo 1 A en donde se ha visto que puede mejorar la mielinización de los nervios afectados, sin embargo al realizar los ensayos en pacientes con dosis de 1 mg 2 veces al día no ha observado resultados (Micalef 2009)



Por otro lado existen medicamentos que están contraindicados en este tipo de pacientes como: Algunas medicinas que son tóxicas para el sistema nervioso periférico : Alcohol, Clorafenicol, Amiodarone, Dapsone, Cis-Platinium, Disulfuro, Difenyhydantoina, Gluetimida, Oro, Hidralazina, Isoniazida, Megadosis de vitamina A, Megadosis de vitaminas D, Metrodinazol, Nitrofurantoína, Oxido Nitroso, Perhexil, Penicilina (dosis fuertes intravenosas), Pirodoxina (Vitamina B6), Vincristina, Adriamicina, Paclitaxel, Litio, Misonidazole (con precaución)

7.2.2. Rehabilitación

Se deben establecer estrategias de tratamiento que cambien favorablemente la historia natural de la enfermedad al mejorar la función, calidad de vida y longevidad. Un tratamiento adecuado puede también mantener a los pacientes en mejores condiciones aun para tratamientos que curen la enfermedad en el futuro.

El tratamiento debe ser individualizado en cada paciente dependiendo de su edad y evolución en función a las valoraciones de: arcos de movilidad, fuerza muscular, postura, alineación, marcha, y esta se llevara a cabo a través de terapia Institucional o programas de casa. Así como cuando se pueda realizar en la escuela involucrando terapia física, ocupacional de lenguaje, uso de órtesis, etc. (Sackley)

Terapia Física

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SMR-15
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA DE REHABILITACIÓN		Rev. 02
	Hoja: 13 de 21		

En relación a la terapia física se deben realizar diferentes intervenciones como: movilizaciones de las diferentes articulaciones, estiramientos musculares, alineación de segmentos, posicionamiento adecuado, ejercicios submáximos, ejercicios respiratorios, órtesis. Reeducación de la marcha con o sin auxiliares para la marcha, sillas de ruedas, equipos de adaptación cuando se requieran.

Movilizaciones y estiramientos musculares

La disminución de extensibilidad muscular y contracturas ocurren como resultado de varios factores, incluyendo pérdida para la movilidad activa de una articulación a través de un rango de movimiento, debido a la posición estática de las extremidades en flexión y/o desequilibrio muscular. Por ello se deben mantener los rangos de movimiento para permitir posiciones funcionales y movilidad, prolongar la marcha el mayor tiempo posible, prevenir y/o retardar deformidades, así como mantener la piel íntegra sin presencia de escaras.

Se deben utilizar medios físicos antes de las movilizaciones y estiramientos como hidroterapia, calor superficial (compresas húmedo / calientes) y/o profundo (ultrasonido, cuando hay fibrosis), en sus diferentes modalidades. Los estiramientos musculares se realizan a través de estiramientos activos, activo-asistidos, pasivos, prolongando la posición de elongación con órtesis y/o algunos estabilizadores para mantener la posición del pie. Las contracturas musculares que más frecuentemente se presentan son: flexores de cadera, banda iliotibial, isquiotibiales, soleo y gemelos, aductores, tibial posterior, fascia plantar, flexores de dedos ocasionando dedos en garra, en muñeca flexores de dedos e intrínsecos de mano



Estiramientos de cadera, rodilla, pero principalmente de tobillo y pie tendón de Aquiles, fascia plantar flexores de dedos tibial posterior se deben realizar siempre tanto en pacientes "ambulatorios" como "no ambulatorios". En muñeca flexores de dedos e intrínsecos de mano.

Ejercicios fortalecimiento submáximo.

No existen muchos estudios relacionados al tipo y frecuencia de intensidad óptimos de los ejercicios de fortalecimiento. Se recomienda que la actividad y ejercicios sea aeróbico y submáximos especialmente en el curso temprano de la enfermedad, y cuando hay fuerza residual. Algunos autores enfatizan evitar el sobreesfuerzo y trabajo lo cual produciría más debilidad. Los ejercicios de fortalecimiento muscular submáximo aeróbicos moderados, se debe iniciar antes de la degeneración del nervio y aumento de la debilidad muscular

Ejercicios submáximos (ejercicio que se realiza con menos del máximo esfuerzo, algunas veces se define como un ejercicio que no es extenuante, o en el cual la frecuencia cardíaca no está por arriba de 65 a 70% del máximo (formula de ejercicios submáximos=220-edad.)

Ejercicios de alta resistencia no son indicados, pero también se debe evitar el desuso y la inactividad física por lo que se sugieren actividades de fortalecimiento regular en combinación con ejercicios acuáticos o practicar natación como actividad de recreación. Siempre se deben prescribir ejercicios de baja resistencia. Si hay dolor, calambres o presencia de mioglobinuria en 24 h la actividad debe ser modificada.

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SMR-15
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA DE REHABILITACIÓN		Rev. 02
	Hoja: 14 de 21		

Órtesis

La prevención de las contracturas o retardo de las mismas es combinado con la prescripción de órtesis

Plantillas con diferentes materiales piel o pelite, etc. cuando hay defectos de alineación leve, posteriormente Insert foot en polipropileno convencionales o altos.

Órtesis tobillo pie (OTP) son usadas durante el día para ayudar a prevenir o minimizar contractura en equino. Estas órtesis son por lo general de polipropileno. Pueden ser estáticas ó dinámicas (con articulación) Cuando el paciente está en silla de ruedas debe utilizar las ortesis estáticas para evitar deformidades.

Las ortesis de tobillo pueden ayudar a prevenir esguinces proporcionando ayuda y estabilidad durante la marcha y subir escaleras

También se pueden utilizar botines y/ o ortesis cortas con articulaciones para mejorar dorsiflexión.

Órtesis rodilla tobillo pie (ORTP) pueden ser utilizadas en pacientes en fase tardía ambulatoria y no ambulatoria, ayudan a la bipedestación y alineación, pero su uso es limitado para la ambulación

Órtesis braquipalmares se indican cuando el niño inicia con contractura en flexores de muñeca y dedos y se colocan por periodos cortos para realizar estiramientos pasivos y movilizaciones. También se pueden utilizar órtesis de pulgar.



Terapia ocupacional

Se debe realizar una valoración de actividades de la vida diaria (Wagner, Vignos et al. 1989) y en base a ésta se debe orientar y enseñar con algunas técnicas y/o aditamentos para mejorar las actividades de la vida diaria en las que se encuentra limitado; así como también se debe dar enseñanza de traslados a los familiares y al.

Enseñanza de actividades para fortalecimiento muscular submáximo de extremidades superiores evitando la fatiga. Brindar orientación para que el paciente realice sus actividades personales con el menor esfuerzo. (Hiller and Wade 1992). Orientar a los familiares para modificar barreras arquitectónicas dentro de su casa y la escuela.

Aquí es muy importante el uso de aditamentos para realizar algunas actividades de la vida diaria debido a que los músculos extensores e intrínsecos de mano están débiles y hay deformidades que pueden impedir algunas prensiones y actividades básicas de mano

En la fase no ambulatoria es preciso prescribir una silla de ruedas adecuada con ciertas especificaciones como un cojín que prevenga puntos de presión, estabilizadores de columna, alineación de miembros pélvicos, y que el respaldo pueda ser reclinable y las pieceras a la altura de los pies del niño y con capacidad de extender las piernas, e ir

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SMR-15
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA DE REHABILITACIÓN		Rev. 02
	Hoja: 15 de 21		

modificando el tamaño conforme va creciendo el paciente, así como realizar adaptaciones dependiendo de la discapacidad.

Enseñar a los familiares los traslados cuidando tanto al paciente como al familiar para evitar lesiones. Cuando se pierde la fuerza de miembros torácicos se pueden implementar dispositivos o adaptaciones para realizar sus actividades personales (alimentación, vestido, higiene, etc.) Y orientar en la adquisición de una silla de ruedas eléctrica cuando esto sea posible

7.2.3 Rehabilitación pulmonar

A través del servicio de rehabilitación pulmonar se realizará la evaluación respiratoria que consistirá en detectar patologías de vías aéreas superior e inferior, así como integrar un diagnóstico respiratorio y formular el plan de tratamiento individualizado de acuerdo a los hallazgos encontrados (en las diferentes etapas de la distrofia)

Posteriormente se harán evaluaciones periódicas, para observar el comportamiento de la enfermedad desde el punto de vista respiratorio, las cuales dependerán de las etapas que se esté cursando.

La evaluación de la función respiratoria debe incluir: biometría hemática, radiografía Tele de tórax, pruebas de función respiratoria como: oximetría de pulso. Saturación de oxihemoglobina, espirometría (en niños mayores de 4 años), medición de la FVC.FEV1, capnografía; gasometría arterial, presión inspiratoria (PiMax), presión espiratoria (PeMax), flujo pico de tos.



Rehabilitación Respiratoria: Incluye: a) Inhaloterapia uso de broncodilatadores. b).Terapia Física Respiratoria: enseñanza de patrón respiratorio costo-diafragmático y costo basal adecuado. Respiración glossofaríngea, Higiene bronquial, drenaje postural, enseñanza de tos asistida manual, tos asistida a través de Insuflador Mecánico (maquina de tos) ventilación nocturna no invasiva y en fases avanzadas.

7.2.4 Valoración Cardíaca

Se debe iniciar con una Valoración (donde se realizará interrogatorio y exploración física, y Electrocardiograma, se revisara tele de tórax se valorará si los pacientes requieren Eco cardiografía y Holter.

7.2.5 Nutrición

La dieta debe ser de acuerdo a las necesidades de cada paciente y estará basada en incrementar los aportes de proteínas y disminuir las grasas y carbohidratos en forma balanceada proporcionando una correcta nutrición. Debido a que este tipo de pacientes

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SMR-15
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA DE REHABILITACIÓN		Rev. 02
	Hoja: 16 de 21		

pueden presentar: obesidad y /o desnutrición, con deficiencias específicas. Una buena alimentación se define como el peso por la edad o índice de masa corporal de la percentila 10th a 85th en las tablas correspondientes.

7.2.6 Terapia de Lenguaje

En un inicio es frecuente un retraso en el lenguaje en estos pacientes, por lo que se debe realizar una evaluación a través de audiología para valorar si hay neuropatía auditiva y foniatría en caso de afectación de cuerdas vocales. Para posteriormente instituir una terapia de acuerdo a las limitaciones, por medio de ejercicios de fonación, articulación de palabras, así como utilizar estrategias compensatorias, ejercicios vocales, etc. dependiendo de cada caso en especial.

7.2.7 Psicología

La atención médica de un paciente con neuropatía y su familia no está completa sin el apoyo en su bienestar psicosocial. Para muchos padres el estrés causado por los problemas psicosociales de sus hijos supera el estrés asociado con los aspectos físicos de la enfermedad. Las necesidades varían con la edad del paciente y el estadio de la enfermedad. Las dificultades psicosociales deben tener un fuerte énfasis en la prevención e intervención temprana, ya que optimizará los resultados potenciales.

En general, el ajuste psicosocial de estos pacientes es similar a la de otras condiciones. Sin embargo, algunas áreas específicas de riesgo son de particular preocupación sobre todo: presencia de deformidades, habilidades manuales y de traslados (es decir, las limitaciones físicas) podría resultar en aislamiento social, y un menor acceso a las actividades sociales.

Otros problemas pueden ser la depresión y ansiedad pueden ser exacerbados por los déficits cognitivos en la flexibilidad mental y capacidad de adaptación (es decir, excesivamente los procesos de pensamiento rígido).



Se debe realizar valoración Psicológica en la cual se aplicaran pruebas para valorar madurez neurológica, coeficiente intelectual, trastornos de déficit de atención, etc. dependiendo de la edad y a la evolución del paciente y entrevista psicológica

7.2.8 Terapia Familiar

Orientar a la familia en cuanto al tipo de enfermedad, evolución y pronóstico para poder saber enfrentar y tratar la enfermedad, que el paciente se sienta aceptando y amado y que no se encuentra solo en esta enfermedad.

Instituir terapia individual y familiar en donde se van a valorar y tratar los desajustes emocionales y evitar el aislamiento del paciente

Ayudar a las familias en aclarar los objetivos del tratamiento y a la hora de tomar decisiones médicas y facilitar la comunicación entre las familias y los equipos médicos, así como abordar temas relacionados con el duelo y la pérdida.

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SMR-15
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA DE REHABILITACIÓN		Rev. 02
	Hoja: 17 de 21		

7.2.9 Tratamiento de Dolor

Se debe valorar la causa del mismo, y aquí debe intervenir la terapia física, corrección de postura, órtesis adecuadas, adaptaciones para realizar actividades de la vida diaria, y en algunos casos uso de la silla de ruedas.

Se pueden utilizar medicamentos como analgésicos, antineuríticos debido a que este tipo de pacientes puede presentar dolor tipo calambre por la lesión del nervio.

Además del manejo del dolor, los equipos de cuidados paliativos también podrían proporcionar apoyo emocional y espiritual

7.2.10 Rehabilitación Escolar y Laboral

En caso de los niños el desarrollo de un plan individual de educación para todos los niños en colaboración con sus padres y las escuelas es necesario para atender los posibles problemas de aprendizaje. Esto le ayudará con la modificación de las actividades que de otro modo podría resultar perjudicial para los músculos del niño: Educación física, caminar largas distancias para desayunar, actividades de patio de recreo, problemas de accesibilidad (barreras arquitectónicas).

Dependiendo de la edad del paciente y las valoraciones que se lleven a cabo auxiliados por psicología para poder integrar a los pacientes a su vida laboral dependiendo de la evolución de la enfermedad.



7.3 Quirúrgico

7.3.1 Tratamiento ortopédico

En el estudio y seguimiento del paciente se revisa clínicamente los arcos de movilidad articular, alineamiento de las extremidades y columna, fuerza muscular y se complementa con estudios radiográficos de los diferentes segmentos, además de estudios para edad ósea y densitometría ósea.

En cuanto al tratamiento quirúrgico de acuerdo a los estadios de la enfermedad se divide de la siguiente manera. (Young)

- En las etapas tempranas: ejercicios de estiramiento pasivo e inmovilización de pies y piernas con férulas por la noche, en posición neutral, para evitar que surjan deformidades como pie equino varo o cavo, varias veces al día se practicarán ejercicios activos para conservar la potencia de los peroneos debilitados, los extensores de los dedos del pie y los músculos tibiales anteriores

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SMR-15
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA DE REHABILITACIÓN		Rev. 02
	Hoja: 18 de 21		



- En caso avanzado, las técnicas quirúrgicas perfectamente seleccionadas corrigen y evitan deformidades. El tipo de operación depende del cuadro muscular y la intensidad de la deformidad del pie.
- Cuando los músculos peroneos tienen nula o mínima potencia, los tibiales anteriores tienen una graduación mediana superior o satisfactoria y los posteriores de la pantorrilla tienen fuerza muscular normal, y en estos casos la técnica indicada es la transferencia anterior del tendón del tibial posterior a través de la vía ínter ósea, a la base del tercer metatarsiano, y la transferencia lateral del tibial anterior a la base del 2do metatarsiano. La transposición elimina el factor deformante y funciona como tenodesis. El paciente requiere reintegración de esquema corporal mediante rehabilitación después de la transposición.
- Si la fuerza muscular del tibial anterior es menor que mediana se transferirá el tibial posterior hacia adelante a través de la vía ínter ósea, a la base del tercer metatarsiano.
- La triple artrodesis se practica para estabilizar el retropié y corregir la deformidad en cavo-varo. (Leeuwesteijn, de Visser et al. 2010)
- La fasciotomía plantar se practica si hay contracción de la aponeurosis de ese nombre.
- Es mejor corregir la deformidad en equino por medio de enyesados en cuña y no por elongación del tendón de Aquiles.

En la cirugía de estos pacientes se debe realizar una movilización rápida en el postoperatorio debiendo permitirse la marcha con los aparatos postoperatorios para evitar deterioro muscular. En otras situaciones ortopédicas, como pueden ser las fracturas es conveniente utilizar fijación interna si la lesión implica inmovilización prolongada para la consolidación, principalmente en pacientes que caminan.

Otro aspecto importante es la vigilancia de la densidad ósea sobre todo cuando el paciente tiene osteoporosis que produce y posibilidad de fracturas vertebrales y de huesos largos con más frecuencia. Aunado a todo esto requiere la intervención del resto del equipo de Rehabilitación y cuidados.

- 1.- Pacientes a los cuales se les realicen elongaciones tendinosas.
 - a) Inmovilización de la extremidad operada por lapso de 6 semanas
 - b) Posterior a las seis semanas retirar el molde, retirar puntos, inicio de terapia física, evaluar uso de órtesis. Citas a consulta cada 3 meses.

- 2.- Pacientes a los cuales se les realicen transposiciones tendinosas.
 - a) Inmovilización de la extremidad operada por lapso de 8 semanas
 - b) Posterior a las 8 semanas retirar el molde, retiro de puntos, inicio de terapia física intensiva por lapso de 2 semanas, valorar uso de ortesis, citas a revisión trimestral.
- 3.- Pacientes a los cuales se les realice artrodesis u osteotomías.
 - a) Inmovilización de la extremidad por lapso de 4 meses en caso de artrodesis, en caso de osteotomías inmovilización por lapso de 3 meses, en ambos casos posterior al

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SMR-15
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA DE REHABILITACIÓN		Rev. 02
	Hoja: 19 de 21		

retiro de molde, retirar puntos y en caso de haber colocado clavos percutáneos retiro de los mismos, en ambos casos uso de muletas o andadera para apoyo parcial para la marcha por lapso de 1 mes, e inicio de terapia física intensiva.

Evaluación del resultado

7.4.1 Cuantitativa



Arcos de movilidad y contracturas musculares con Goniometría
 Fuerza Muscular con Examen clínico Muscular de cara, tronco, extremidades superiores, extremidades inferiores y valorar porcentaje de remanente muscular (incluido en SAIH)
 Valoración por baro-optometría y laboratorio de marcha.

7.4.2 Cualitativo

Valoración clínica global. Hoja de distrofia muscular (incluido SAIH).

8. Referencias bibliografías y Guías clínicas específicas

1. Dyck, P., Oviatt, KF, Lambert EH, Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis. *Ann Neurol*, 1981. 10: p. 222-226.
2. Lawson J.:Assessment of axonal loss in Charcot-Marie-Tooth neuropathies. *Experimental Neurology* 2003; 184:753–7.
3. Leeuwesteijn, A. E., E. de Visser, et al. (2010). "Flexible cavovarus feet in Charcot-Marie-Tooth disease treated with first ray proximal dorsiflexion osteotomy combined with soft tissue surgery: a short-term to mid-term outcome study." *Foot Ankle Surg* **16**(3): 142-147.
4. Lupski, J., García CA, Charcot-Marie-Tooth Peripheral neuropathies and related disorders in the metabolic and molecular basis of inherited disease. 8 ed. 2001, New York: McGraw-Hill. 5759-5779.
5. Lupski, J., Liu P, Williams LL, Patel PI, Charcot-Marie-Tooth polyneuropathy syndrome. Clinical, electrophysiological and genetic aspects. *Current neurology*. 1992, Chicago: Mosby-Yearbook. 1-25.
6. Lupski, J., De Oca-Luna, RM, Slaugenhaupt S, Pentao L, Guzzetta V, Trask BJ, Saucedo-Cardenas O, Barker DF, Killian JM, García CA, Chakravarti A, Patel PI (1991). "DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A." *Cell* **66**(2): 219-232.

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SMR-15
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA DE REHABILITACIÓN		Rev. 02
	Hoja: 20 de 21		

7. McKusick VA, CHARCOT-MARIE-TOOTH DISEASE, DEMYELINATING, TYPE 1A; CMT1A in Online Mendelian Inheritance In Mann. 2007, OMIM. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=118220> 2

8. Micallef. Effect of ascorbic acid in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2009 Dec;8(12):1075-7.

9. CLASIFICACIÓN DE enfermedad de Charcot Marie Tooth <http://neuromuscular.wustl.edu/index.html>

10. Newman, C., Walsh M, O'Sullivan R, Jenkinson A, Bennett D, Lynch B, O'Brien T, The characteristics of gait in Charcot- Marie-Tooth disease types I and II. *Gait and Posture*, 2006. 26: p. 120-127.

11. Sackley C, Disler PB, Turner-Stokes L, Wade DT, Brittle N, Hoppitt T. Rehabilitation interventions for foot drop in neuromuscular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3)

12. Skre, H., Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. *Clin Genet*, 1974. 6: p. 98-118.

13. TACHDJIAN, ORTOPEDIA PEDIATRICA, TOMO 3, PAG 2145-2148

14. Tachi, N., Kozuka N, Ohya K, Chiba S, Sasaki K, Uyemura K (2001). "Expression of peripheral myelin protein zero in sural nerve of patients with Charcot-Marie-Tooth disease 1B." *Pediatr Neurol* 24(1): 33-35.

15. Timmerman, V., Raeymaekers, P, De Winter G, Swerts L, Jacobs K, et al (1990). "Assignment of the Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1 (CMT1 gene to 17p11.2-p12)." *Am J Hum Genet* 47: 680-685.

16. Young P, De Jonghe P, Stögbauer F, Butterfass-Bahloul T. Treatment for Charcot-Marie-Tooth disease (Review) *The Cochrane Library* 2009, Issue 1

Abreviaturas:

ADN: Ácido Desoxirribonucleico.



MLPA: *Multiplex ligation-dependent probe amplification*, amplificación de sondas múltiples dependiente de ligamiento.

PCR: *Polymerase Chain Reaction*, Reacción en cadena de la polimerasa.

PAC potencial de acción compuesto

EMG Electromiografía.

VCM Velocidad de conducción motora

	MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS Versión ISO 9001:2015		Código: MG-SMR-15
	DIRECCIÓN MÉDICA		Fecha: DIC 20
	SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA DE REHABILITACIÓN		Rev. 02
			Hoja: 21 de 21

Control de cambios

Revisión	Descripción del cambio	Fecha
00	Inicio en el Sistema de Gestión de la Calidad	JUN 15
01	Transición del SGC de la Norma ISO 9001:2008 a la Norma ISO 9001:2015	MAY 18
02	Actualización de Imagen Institucional	DIC 20