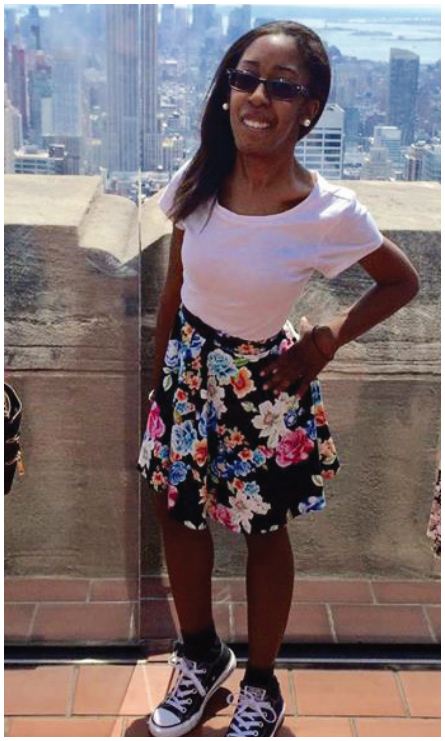
Guías de Atención Clínica

LO QUE LOS PACIENTES Y LAS FAMILIAS NECESITAN SABER SOBRE LAS ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL GEN RYR-1

RYR-1 FOUNDATION

STRENGTH IN NUMBERS



Exención de responsabilidad, por favor, lea:
La información y los consejos publicados o disponibles en la "Guía de Atención Clínica" no tienen por objeto sustituir los servicios de un médico, ni constituyen una relación médico-paciente. Es solo para fines educativos. Este consejo debe tomarse conjuntamente con el consejo médico de su médico clínico, al que debe consultar todos los asuntos relacionados con su salud, en particular con respecto a los síntomas que puedan requerir diagnóstico o atención médica. Las medidas que usted tome en respuesta a la información proporcionada en este folleto quedarán a su discreción. En última instancia, si le preocupa su salud, incluso las enfermedades relacionadas con el RYR-1, debe consultar a su proveedor de atención médica.

Última actualización:
Agosto de 2020

Este manual fue posible gracias
a una generosa donación de la fundación

The Oscar and Elsa Mayer Family Foundation

Agradecimientos

La RYR-1 Foundation expresa su sincera gratitud a las personas que revisaron y editaron la Guía de Atención Clínica. Sus aportes fueron esenciales en la elaboración de este manual. ¡Gracias!

Rachel Bronstein, MA
Michael Brucker, PT, DPT, CSCS
Brittany Coleman, MS, CCC-SLP
Robert Dirksen, PhD***
James Dowling, MD, PhD***
Sarah Foye, OT
Lindsay Goldberg, RN, BSN*
Michael Goldberg, MD, MPH*
Morton Goldberg, MD, FACS*
Myrna Goldberg, MSW*
Susan Hamilton, PhD***
Cody Hodgson**
Jacqueline Hoffman-Anderman, RN, BSN**
Tammy Hughes, PhD, ABPP
Andrew Huseth, AICP**
William Lagor, PhD
Andrew Marks, MD***
Oscar "Hank" Mayer, MD
Frances McFarland, PhD, MA
Livija Medne, MS, CGC***
Emily Pedersen*
Amy A. Perrin, MS, FNP-C**
Sheila Riazi, MSc, MD, FRCPC***
Paul Sponseller, MD
Avi Swerdlow**
Yael Swerdlow**
Nicol Voermans, MD, PhD***

* Fiduciario de la RYR-1 Foundation
** Asesor de la RYR-1 Foundation
*** Miembro del Consejo Asesor Científico de la RYR-1 Foundation

Reconocimiento especial

La RYR-1 Foundation agradece al Dr. Oscar "Hank" Mayer por su colaboración, consejo y orientación en la elaboración de la Guía de Atención Clínica. El Dr. Mayer ha contribuido al éxito de la RYR-1 Foundation de muchas maneras, y apreciamos su más reciente apoyo al colaborar en la elaboración de la Guía de Atención Clínica. Su colaboración en todo este proceso ha sido muy valiosa. La comunidad RYR-1 está en deuda con él y somos muy afortunados de tenerlo trabajando con nosotros. #StrengthInNumbersRYR1

Índice de contenidos

Introducción 7

Capítulo 1: La genética de las RYR-1-RD 10

Capítulo 2: Características clínicas de las RYR-1-RD 22

Capítulo 3: La función del calcio y el receptor de Rianodina en las RYR-1-RD 32

Capítulo 4: La hipertermia maligna (MH) 36

Capítulo 5: Los pulmones/La Neumología 46

Capítulo 6: Los huesos y las articulaciones/La Ortopedia 54

Capítulo 7: Comer, deglutir y hablar 62

Capítulo 8: Aspectos a tener en cuenta en la escuela 68

Capítulo 9: La actividad física y la fisioterapia (PT) 86

Capítulo 10: ¿Hay algún tratamiento para las RYR-1-RD? 90

Índice 101

Referencias 109

RYR-1 FOUNDATION

STRENGTH IN NUMBERS

Tenga en cuenta:

A lo largo de la Guía de Atención Clínica, hay un texto **rojo en negrita**. Estos artículos están enlazados con varios capítulos, gráficos y textos a lo largo de este documento, así como con recursos externos adicionales. Haga clic en los elementos de este texto para ser redireccionado a recursos adicionales dentro y fuera de la Guía de Atención Clínica.

La mayoría de los capítulos comienzan con una tabla de términos que sus médicos y/o proveedores podrían utilizar. Cuando estos términos aparezcan por primera vez en el capítulo, estarán ***en negrita y cursiva***.

Además, la mayoría de los capítulos concluyen con "Recursos adicionales" para los temas que se han tratado. Para tener acceso a estos recursos, simplemente haga clic en la imagen de la computadora portátil, la imagen del teléfono o en el enlace rojo en negrita para obtener más información.

Para obtener recursos adicionales, haga clic en la imagen de arriba o visite:
www.ryr1.org/ccg-introduction

Al final de este manual hay un "**Índice**" con términos importantes; los números de página en los que aparecen estos términos están enumerados y también están enlazados con un **hipervínculo**.

Introducción

Es posible que su médico le haya dicho que usted o su hijo tienen una **enfermedad relacionada con el RYR-1** (RYR-1-RD). Esta guía tiene como objetivo ayudarle a comprender los diferentes síntomas que pueda presentar y los tipos de cuidados que usted o su familia puedan necesitar. Comprender esta información le ayudará a ser un compañero útil en su cuidado o en el de su familia.

Términos que su médico podría usar

CCD: Enfermedad de los cuerpos centrales (Central core disease): **Consulte el capítulo 2: "Características clínicas de las RYR-1-RD."**
CFTD: La desproporción del tipo de fibra congénita (Congenital fiber type disproportion): **Consulte el capítulo 2: "Características clínicas de las RYR-1-RD."**
CNM: Miopatía centronuclear (Centronuclear myopathy): **Consulte el capítulo 2: "Características clínicas de las RYR-1-RD."**
Congénito: Presente desde el nacimiento.
MmD: Enfermedad multiminicore (Multi-minicore disease): **Consulte el capítulo 2: "Características clínicas de las RYR-1-RD."**
Miopatía: Enfermedad muscular en la que las fibras musculares no funcionan normalmente.
Enfermedades relacionadas con el RYR-1: Enfermedad muscular debido a una mutación en el gen *RYR1*. Términos similares incluyen "Miopatía relacionada con el RYR-1" y "Enfermedad muscular por el RYR-1".

Las RYR-1-RD son un grupo de enfermedades genéticas en las que los músculos no funcionan correctamente. Otro término equivalente que podrías oír es ***miopatía*** RYR-1. En general, las personas con una RYR-1-RD tienen debilidad muscular o un tono muscular pobre. En algunos casos, los niños con una RYR-1-RD pueden tardar más tiempo en sentarse, gatear y caminar. Las personas con una RYR-1-RD también pueden tener problemas con su columna vertebral, los músculos de los ojos, la masticación, la deglución y la respiración. Además, las RYR-1-RD pueden causar una amplia gama de síntomas, desde una debilidad leve a una debilidad grave (que en ocasiones requiere que se use una silla de ruedas y apoyo respiratorio) hasta una reacción potencialmente mortal a ciertas formas de anestesia conocidas como hipertermia maligna (Malignant Hyperthermia, MH). Ciertas formas de las RYR-1-RD pueden ocasionar la intolerancia al calor, al golpe de calor por esfuerzo y a una forma grave de degeneración muscular, llamada rabdomiólisis.

Algunos signos y síntomas de las RYR-1-RD

- Cara alargada y estrecha
- Párpados caídos (ptosis)
- Movimientos restringidos de los músculos oculares
- Debilidad muscular:
  - En músculos faciales y los de brazos y las piernas
  - Lentitud para sentarse, caminar,etc.
  - Dificultad para levantarse del piso o de una silla
  - Dificultad para caminar o correr
  - Dificultad con las escaleras
- Degeneración muscular (los músculos se hacen más pequeños con el tiempo)
- Articulaciones rígidas o fijas
- Cambios en la forma del pecho
- Dislocación de la cadera
- Dificultades para comer
- Dificultad respiratoria, incluso apnea del sueño
- Fatiga, especialmente en clima cálido
- Hipertermia maligna (MH)
- Golpe de calor por esfuerzo
- La rabdomiólisis (una forma grave de degeneración muscular)

Hay varios tipos de RYR-1-RD. Pueden ser difíciles de diferenciar y de distinguir de otras enfermedades musculares. Para diagnosticar las RYR-1-RD, los médicos pueden realizar lo siguiente:

- Pruebas de laboratorio para descartar otras enfermedades
- Una biopsia muscular, en la que se toma una muestra de tejido y se observan los cambios en el tejido muscular bajo el microscopio.
- Una resonancia magnética (Magnetic Resonance Imaging, MRI) o una ecografía para ver el músculo más de cerca
- Pruebas genéticas

Para recibir un diagnóstico oficial de una RYR-1-RD, los resultados de las pruebas genéticas deben mostrar cambios en el gen *RYR1*. La terminología anterior, basada únicamente en una biopsia muscular (por ejemplo, la enfermedad de los cuerpos centrales y otras), ya no se considera suficiente.

Actualmente, no hay tratamientos o curas para las RYR-1-RD. No hay guías estándar para la gestión de las RYR-1-RD, pero se pueden controlar. El tipo de atención y apoyo que usted o su hijo reciban dependerá de la gravedad de los síntomas. Sus médicos elaborarán un plan con base en sus antecedentes genéticos, o los de su hijo, y en sus síntomas específicos.

Esta guía proporciona información sobre las RYR-1-RD y sus posibles complicaciones. El siguiente capítulo tratará sobre la genética y el gen *RYR1*. **En el capítulo 2** se hablará de las características clínicas generales de la enfermedad. **En el capítulo 3** se habla de cómo los nervios y los músculos suelen trabajar juntos y lo que sucede con las RYR-1-RD. En los capítulos siguientes se tratarán otros síntomas y complicaciones, así como las formas de tratarlos.

Esta guía no pretende sustituir las conversaciones con su médico o con un profesional cualificado. No tiene como objetivo ayudarle a diagnosticar su enfermedad. En cambio, le ayudará a comprender la enfermedad para que usted y su médico puedan trabajar juntos en los tipos de atención.

Para obtener recursos adicionales, haga clic en la imagen de arriba o visite:
www.ryr1.org/ccg-introduction

Capítulo 1

La genética de las RYR-1-RD

Términos que su médico podría usar

Autosómico dominante: Una copia anormal del gen *RYR1* es suficiente para que una persona tenga la enfermedad (RYR-1-RD).
Autosómico recesivo: Ambas copias del gen *RYR1* deben tener mutaciones para que una persona tenga la enfermedad (RYR-1-RD).
Portador: Una persona que es portadora de una única mutación recesiva y no tiene la enfermedad. En el caso de las RYR-1-RD, los portadores pueden estar en riesgo de hipertermia maligna (MH). Los portadores tienen un 50% de posibilidades de transmitir su mutación a cada uno de sus hijos.
Cromosoma: Una estructura de ADN en forma de hilo que se encuentra en el núcleo de la mayoría de las células vivas, portando la información genética en forma de genes. Todas las células de su cuerpo tienen el mismo conjunto de cromosomas.
Heterocigoto compuesto: Cuando una persona tiene dos copias deficientes del *mismo* gen, pero la ubicación/tipo de la mutación dentro de cada copia del gen es *diferente.*
De novo: Una mutación nueva en la secuencia de ADN de un individuo que no fue heredada de ninguno de los padres.
ADN: Material hereditario que compone los genes y está presente en todos los organismos.
Gen: Unidad o segmento del ADN que determina una característica. Los genes llevan instrucciones para crear proteínas. Hay miles de genes en cada cromosoma.
Heterocigoto: Cuando una persona tiene una copia normal de un gen y una deficiente.
Homocigoto: Cuando una persona tiene dos copias deficientes del mismo gen.

Términos que su médico podría usar (continuación)

Mutación: Cambios patógenos (es decir, causantes de enfermedades) en la secuencia del ADN de un gen que afectan la función de dicho gen y su correspondiente proteína (por ejemplo, el gen *RYR1* y el receptor RyR1).

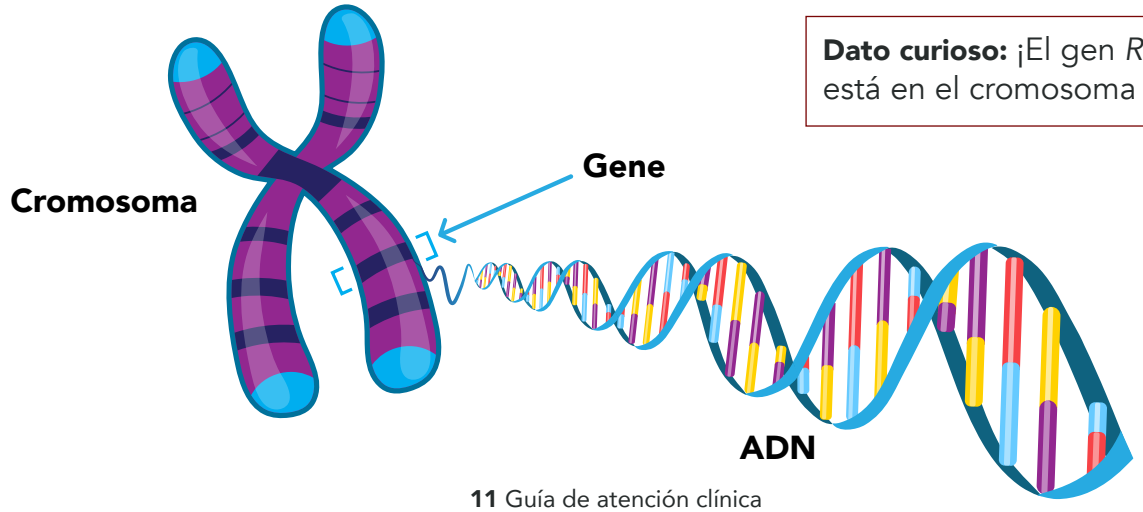
La evolución de la definición de "mutación"

Tenga en cuenta: El término tradicional "mutación" está siendo desplazado. Los médicos, asesores genéticos y científicos están empezando a utilizar un término alternativo, "variante patogénica" o "variante patogénica probable", como recomiendan diversas sociedades profesionales nacionales. Este cambio de terminología se está haciendo para reflejar mejor la realidad de que los genes de todos están llenos de "cambios" o "variaciones", la mayoría de los cuales son benignos o intrascendentes. Sin embargo, algunas de estas "variantes" pueden causar enfermedades; tradicionalmente, se las ha denominado "mutaciones", pero, como ya se ha mencionado, ahora se las llama «variantes patogénicas" o «variantes patogénicas probables". En el caso de algunas "variantes", no se sabe si la misma es o no causante de enfermedad. A estas se les denomina «variantes de significado desconocido" o "VUS". Dado que el término "mutación" sigue siendo de uso común, la Guía de Atención Clínica continuará usándolo.

La RYR-1-RD es una enfermedad genética, lo que significa que usted nació con ella. Los cambios en su ***ADN*** son los causantes de las RYR-1-RD. El ADN lleva toda su información genética. Es un "plano" de su cuerpo. Todo su ADN está fuertemente concentrado en estructuras llamadas ***cromosomas***, que están presentes en todas sus células. Los cromosomas se transmiten de padres a hijos.

Un ***gen*** es un segmento del ADN dentro de un cromosoma que porta instrucciones para crear las características particulares de cada individuo. Como los genes están hechos de ADN, son parte de los cromosomas. Los niños heredan todos los genes de sus padres biológicos.

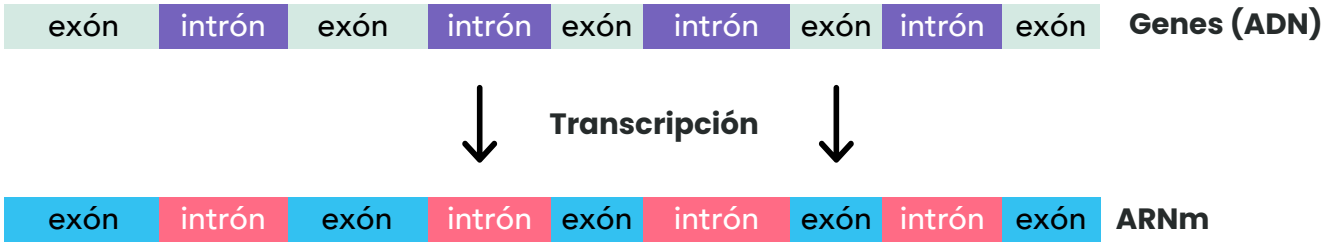
Dato curioso: ¡El gen *RYR1* está en el cromosoma 19!



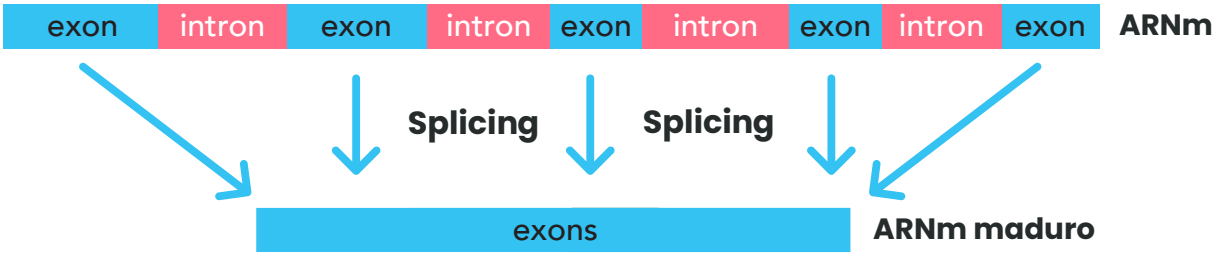
Los científicos estiman que los seres humanos tienen aproximadamente 20.000 genes. Si piensa que el ADN es un plano y el cuerpo una casa, un solo gen porta las instrucciones para construir una pequeña parte de la casa, como una chimenea. En biología, esa pequeña parte de la "casa" es una molécula, a menudo una proteína. El gen *RYR1* porta información para una proteína específica llamada el receptor de rianodina tipo 1 (a veces denominado "receptor RyR1" o "proteína RyR1"; estos términos son sinónimos). El receptor RyR1 es un tipo especial de proteína que es un "canal" (o "túnel") para el desplazamiento del calcio dentro de las células musculares. Este desplazamiento de calcio dentro de una célula muscular es muy importante para que sus músculos funcionen con normalidad. Para información más detallada sobre la función del receptor RyR1, **consulte el capítulo 3: "La función del calcio y el receptor de Rianodina en las RYR-1-RD."**

¿Cómo se convierte un gen en una proteína?

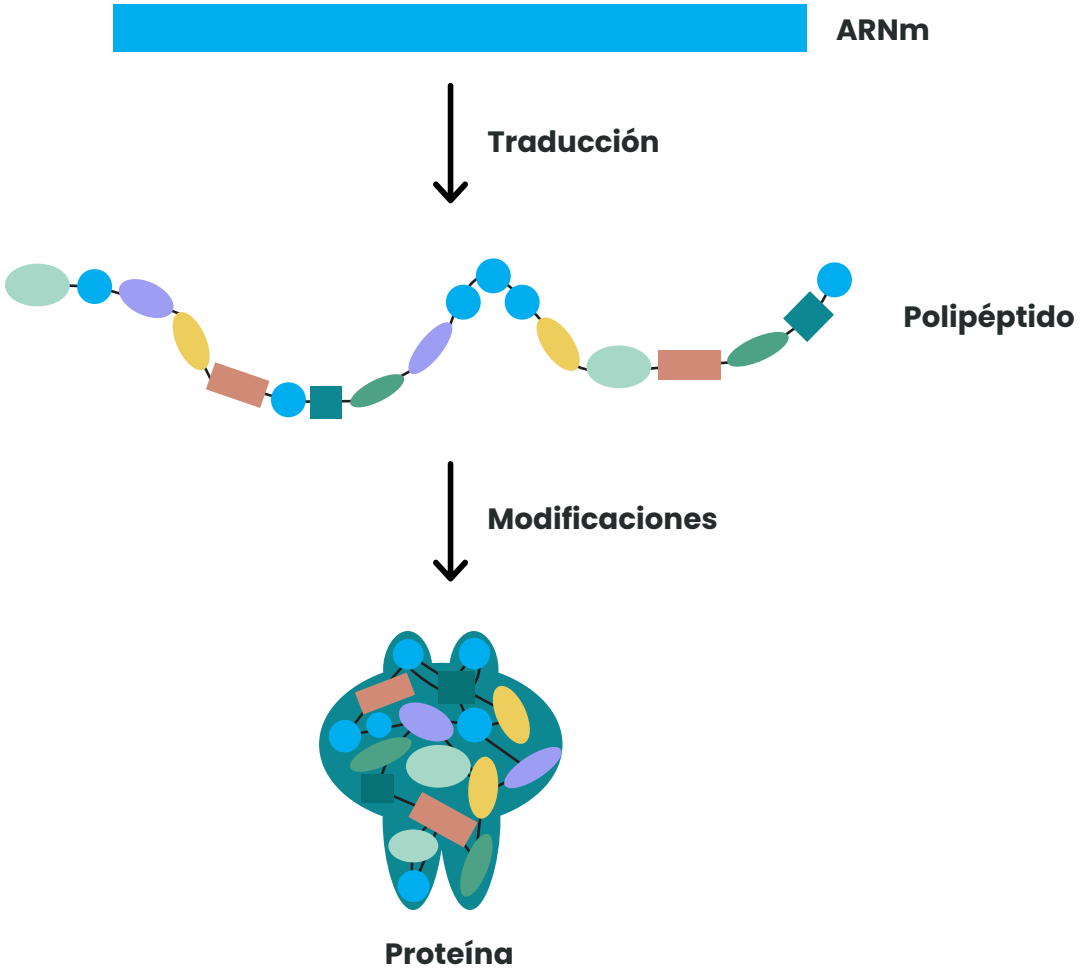
Las células utilizan varios pasos para producir una proteína a partir de un gen. Primero, copian las instrucciones contenidas en el ADN del gen en un mensaje que puedan entender. Ese paso se llama ***transcripción*** y el mensaje se llama ARN ***mensajero*** (ARNm). El mensaje contiene instrucciones importantes para crear la proteína a partir de segmentos del gen llamados exones. Pero las instrucciones también llevan segmentos del ADN, llamados intrones, que no son importantes ni necesarios para crear una proteína.



Por lo tanto, para hacer el mensaje más fácil de leer, se suprimen los intrones. Una vez que se han suprimido los intrones, los exones se unen para formar ARNm maduros. Este proceso se llama ***empalme***.



Una vez suprimidos los intrones del ARNm, la célula puede leer el mensaje y crear la proteína. Casi como en una receta, el ARNm enumera los ingredientes que la célula necesita para crear la proteína. Los ingredientes principales de la proteína se llaman aminoácidos. Los aminoácidos son los "bloques de construcción" de una proteína. La célula lee el ARNm para determinar qué aminoácidos crear y en qué orden deben enlazarse. Cuando se unen múltiples aminoácidos, se crea una cadena química llamada péptido o polipéptido. Este proceso se llama ***traducción***. Finalmente, la cadena peptídica se pliega y se producen otras modificaciones para convertirse en la proteína completamente formada.



¿Cómo se relaciona esto con las RYR-1-RD?

Las RYR-1-RD son causadas por la(s) ***mutación(es)*** en el gen *RYR1*. Las mutaciones son cambios en el ADN (contenido en un gen) que finalmente dan lugar a una proteína anormal. A menudo son hereditarias. Las mutaciones son instrucciones defectuosas que pueden causar problemas en cualquier etapa de la producción de proteínas. En el caso de la RYR-1-RD, la mutación o mutaciones en el gen *RYR1* pueden dar como resultado: 1) una proteína RyR1 que no funciona correctamente o 2) una reducción en la cantidad de proteína RyR1 que la célula muscular produce. Los científicos han encontrado más de 200 mutaciones en el *RYR1* que causan RYR-1-RD. El informe que usted recibe de las pruebas genéticas puede referirse a la(s) mutación(es) en su ADN en un exón específico del gen *RYR1*, que puede dar lugar a un cambio en los aminoácidos del receptor RyR1. El resultado de sus pruebas genéticas también puede referirse a una "variante de significado desconocido (VUS)". Un VUS es una mutación en su gen *RYR1*, pero los científicos no están seguros de si esta mutación realmente causa una RYR-1-RD.

Hay varios tipos de mutaciones que se ven más comúnmente en las RYR-1-RD. Entre ellas:

1) La mutación con cambio de sentido (Missense): esta es una mutación en el ADN que da lugar a la incorporación de un aminoácido equivocado en el receptor RyR1. Esto puede dar lugar a una función anormal del receptor RyR1 , que puede causar una RYR-1-RD.

2) La mutación sin sentido (Nonsense): es una mutación en el ADN que le indica a la célula que deje de fabricar el receptor RyR1 antes de culminar el proceso. Esto da lugar a un ARNm más corto, que a su vez puede traducirse en un tamaño reducido del receptor RyR1 o en una cantidad reducida del receptor RyR1 producido por la célula. Esto probablemente dará lugar a una función anormal del receptor RyR1, que puede causar una RYR-1-RD.

Hay varios tipos de RYR-1-RD. Tradicionalmente, se han caracterizado por la apariencia de la célula muscular extraída de una biopsia muscular. Sin embargo, es importante recordar que la manera más definitiva de hacer un diagnóstico de una RYR-1-RD es a través de pruebas genéticas y puede que no se necesite una biopsia muscular si ya ha recibido un diagnóstico a través de estas. Estos tipos de enfermedades varían en cuanto a los síntomas y a su gravedad. Algunas formas de RYR-1-RD son congénitas, lo que significa que los síntomas clínicos aparecen desde el nacimiento o durante la infancia. Otras formas pueden presentarse en la infancia, en la adolescencia o, incluso, en la edad adulta. Para algunas personas que, por lo general, están sanas, los problemas médicos solo aparecen bajo ciertas condiciones, como la anestesia o el ejercicio (**consulte Capítulo 4: "La hipertermia maligna (MH)"**). El tipo de RYR-1-RD que tenga depende:

- Del tipo de mutación(es) del *RYR1* que tenga
- De la ubicación específica de la(s) mutación(es) en el gen *RYR1*
- Del efecto específico del cambio del gen en la estructura, función o cantidad de la proteína RyR1

Tipos de RYR-1-RD

La enfermedad de los cuerpos centrales (Central core disease, CCD)
La enfermedad multiminicore (Multi-minicore disease, MmD)
La miopatía centronuclear (Centronuclear myopathy, CNM)
La miopatía congénita por desproporción del tipo de fibra (Congenital fiber type disproportion, CFTD)
La hipertermia maligna (MH)

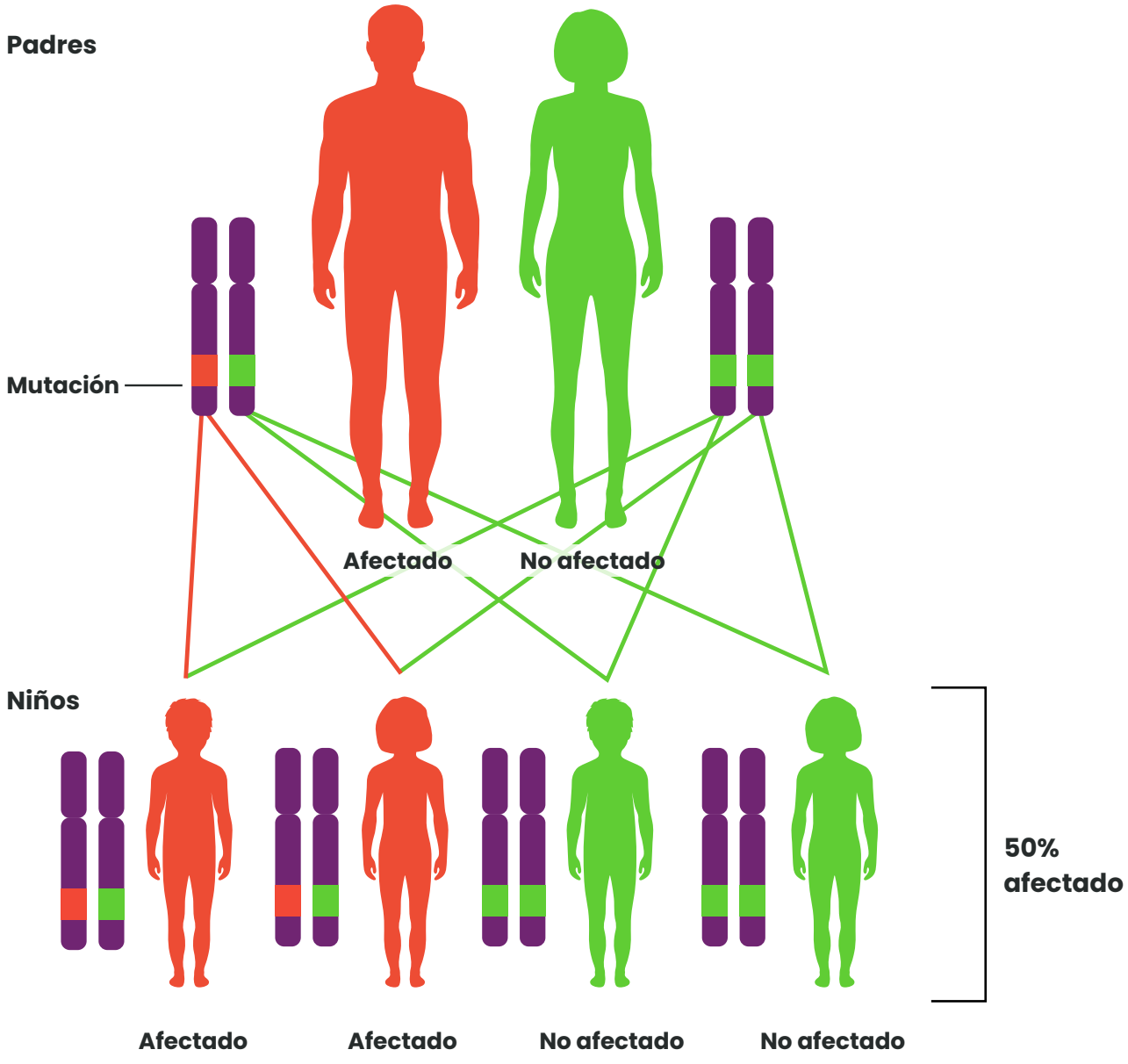
Las enfermedades relacionadas con el RYR-1 (RYR-1-RD) es un término "paraguas" que abarca las condiciones musculares que se producen como resultado de las mutaciones en el gen *RYR1*. Entre estas se incluyen condiciones que tradicionalmente, recibieron sus nombres con base en la clasificación histopatológica, es decir, de la apariencia de la biopsia muscular bajo el microscopio (por ejemplo, la enfermedad de los cuerpos centrales, la enfermedad multiminicore, la miopatía centronuclear y la miopatía congénita por desproporción del tipo de fibra). Además, muchos casos de hipertermia maligna (MH) se deben a una mutación en el gen *RYR1*.

¿Cómo puedo heredar una RYR-1-RD?

Usted hereda dos copias de cada gen, una de cada padre biológico. Tiene dos copias del gen *RYR1*.

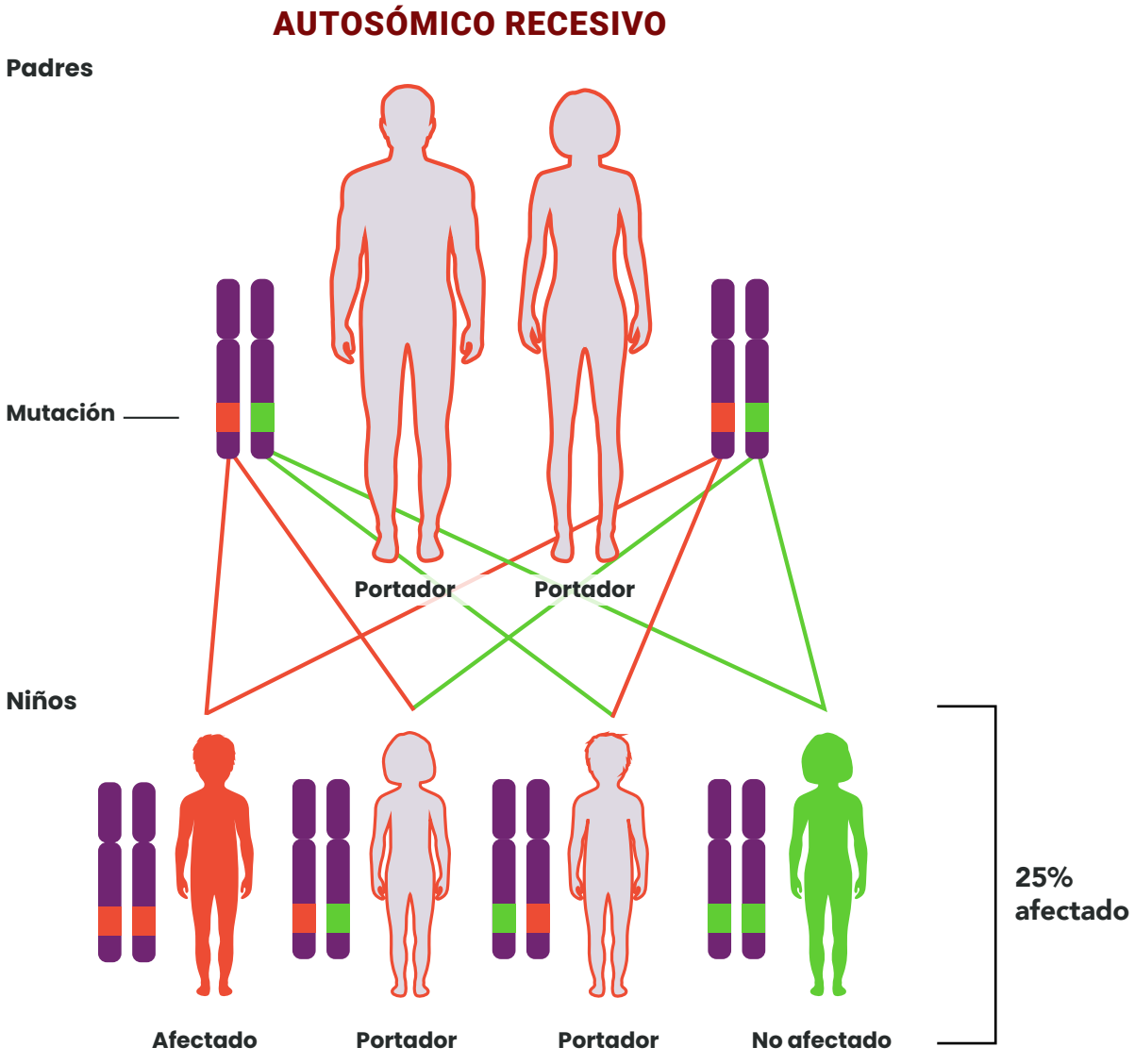
Tipos de herencia de RYR-1-RD	
Autosómico dominante	En la herencia autosómica dominante, la presencia de una copia mutada del gen en cada célula es suficiente para que una persona se vea afectada. En muchos casos, una persona afectada hereda la enfermedad de un padre afectado. En otros, la enfermedad puede ser el resultado de una nueva mutación *(de novo)* en el gen y puede ocurrir en personas sin antecedentes de la enfermedad en su familia.
Autosómico recesivo	En la herencia autosómica recesiva, ambas copias del gen en cada célula tienen mutaciones. Los padres de un individuo con una enfermedad autosómica recesiva llevan cada uno una copia del gen mutado, pero normalmente no muestran signos ni síntomas de la enfermedad. Los trastornos autosómicos recesivos no suelen observarse en las diferentes generaciones de una familia afectada.
De novo	Una mutación que se presenta por primera vez en un miembro de la familia (y que no está presente en ninguno de los padres biológicos) se denomina *de novo*. Esta mutación se produce en el óvulo de la madre o en el esperma del padre del individuo, respectivamente.

AUTOSÓMICO DOMINANTE



Algunas mutaciones del *RYR1* se transmiten por herencia ***autosómica dominante***. Eso significa que una copia mutante del gen *RYR1* es suficiente para que una persona tenga una RYR-1-RD. Si un padre o madre con una RYR-1-RD autosómico dominante concibe un niño con un padre o madre que no tiene una enfermedad de esta naturaleza (y no es portador de una mutación recesiva de *RYR1*), hay un 50% de probabilidades de que el niño tenga una RYR-1-RD.

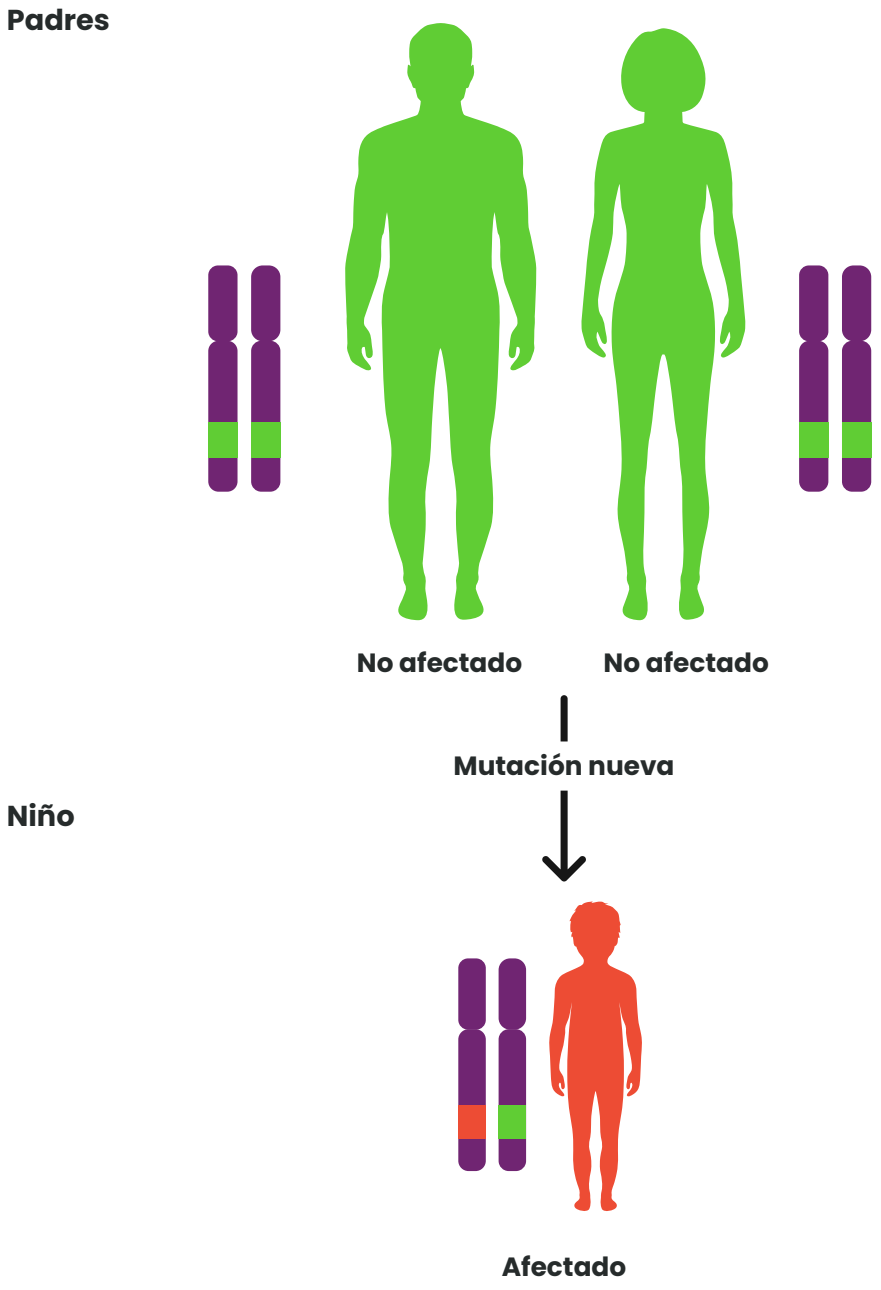
Fuente: **ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance/inheritancepatterns**



Otras mutaciones del *RYR1* se transmiten a través de patrones de herencia ***autosómica recesiva***. En este caso, una persona presentará síntomas de una RYR-1-RD solo si ambas copias del gen *RYR1* tienen mutaciones. Cuando una persona tiene dos copias deficientes de un gen, se le denomina ***homocigoto***. Cuando una persona tiene una copia normal de un gen y una copia deficiente de un gen, se le denomina ***heterocigoto***. En el caso de una forma autosómica recesiva de una RYR-1-RD, una persona con solo una copia deficiente del gen *RYR1* (es decir, heterocigota) no se vería afectada por una RYR-1-RD.

Si dos personas que son portadoras cada una de una copia deficiente del gen *RYR1* (es decir, portadores heterocigotos) tienen un hijo, hay un 25% de probabilidades de que el niño sea homocigoto por la mutación y que tenga una RYR-1-RD. También hay un 50% de probabilidades de que el niño sea heterocigoto por la mutación y, por lo tanto, no tenga una RYR-1-RD; pero este niño será ***portador*** de la mutación del gen *RYR1*. Hay un 25% de probabilidades de que el niño obtenga una copia normal del gen *RYR1* de cada uno de sus padres y, por lo tanto, no tendrá la enfermedad; esta persona tampoco tendrá un mayor riesgo de hipertermia maligna.

DE NOVO



Ocasionalmente, se produce una mutación autosómica dominante de forma "nueva" o espontánea y no se hereda de ninguno de los padres. Esto se llama una mutación ***de novo*** y no hay nada en ninguno de los padres que cause ese cambio en la secuencia del ADN en el gen *RYR1*. La posibilidad de que los padres tengan otro hijo con una RYR-1-RD es muy pequeña (1% o menos). El niño afectado, sin embargo, transmitiría la enfermedad a aproximadamente el 50% de sus hijos.

Diferentes tipos de RYR-1-RD se transmiten a través de diferentes tipos de herencia. Por ejemplo, una RYR-1-RD común, llamada enfermedad de los cuerpos centrales (CCD), normalmente obedece a la herencia autosómica dominante. Otro tipo, la enfermedad multiminicore (MmD), normalmente se produce por herencia autosómica recesiva. Los tipos de síntomas presentes también pueden depender de si el cambio del gen *RYR1* es autosómico dominante o autosómico recesivo: sin embargo, esto puede ser muy variable.

CARACTERÍSTICAS DE LA HERENCIA Y LA ENFERMEDAD

Características	Mutaciones dominantes del *RYR1*	Mutaciones recesivs del *RYR1*
Los signos/síntomas aparecen por primera vez en la infancia	No es común	Muy común
Los signos/síntomas aparecen por primera vez en la niñez	Común	Común
Los signos/síntomas aparecen por primera vez en la adultez	Común	Rara vez
Afecta los músculos de los ojos	Rara vez	Muy común
Afecta el habla, la deglución y la masticación	Rara vez	Muy común
Afecta las manos y los pies	Rara vez	Rara vez

Para obtener recursos adicionales, haga clic en la imagen de arriba o visite:
www.ryr1.org/ccg-genetics

Capítulo 2

Características clínicas de las RYR-1-RD

Términos que su médico podría usar

Anestesia: medicamentos (drogas) que recibe para ayudar a la hora de una cirugía o procedimientos médicos. La anestesia general lo duerme. La anestesia local adormece una parte del cuerpo sin necesidad de dormirlo.
Congénito: presente desde el nacimiento.
Debilidad muscular distal: debilidad en los pequeños músculos de las extremidades que están más distantes del torso.
Histopatológico: la apariencia del tejido muscular bajo el microscopio después de una biopsia.
Hipotonía: tono muscular bajo: los bebés con hipotonía parecen "flácidos".
Miopatía: enfermedad muscular en la que hay una función muscular anormal.
Neonatal: relacionado con los recién nacidos.
Enfermedad neuromuscular: una enfermedad que afecta los músculos, a las articulaciones de **nervios/músculos** o los nervios que los controlan.
Enfermedad farmacogenética: la enfermedad es un rasgo genético que se activa por un desencadenante farmacológico.
Pronóstico: el desarrollo probable de una enfermedad.
Debilidad muscular proximal: debilidad en los músculos alrededor del torso o en los músculos más grandes de las extremidades.
Ptosis: caída de los párpados superiores.
Cuádriceps: músculos grandes en la parte delantera del muslo.

Términos que su médico podría usar (continuación)
Signo: evidencia objetiva y clínica de una enfermedad, que puede ser observada por otros (por ejemplo, ptosis, cara alargada/estrecha, movimiento restringido de los ojos, etc.). ***Músculo liso:*** músculos que usted no controla. Estos músculos pueden encontrarse en órganos como el estómago, los intestinos, la vejiga, el útero y los vasos sanguíneos. ***Síntomas estáticos:*** los que ocurren todo el tiempo. ***Síntomas:*** evidencia subjetiva de la enfermedad experimentada por el paciente (por ejemplo, fatiga, dolor de espalda, ansiedad, etc.).

Las RYR-1-RD se conocen como ***enfermedades neuromusculares***, porque afectan sus músculos. Este capítulo se centra principalmente en las características clínicas que afectan sus músculos. En capítulos posteriores se abordarán otras características clínicas del RYR-1-RD.

Tipos de músculos	
Músculos esqueléticos	Los músculos unidos a los huesos. Estos son los que se usan al moverse.
Músculos lisos	Los que usted no controla. Estos músculos están en órganos como el estómago, el intestino, la vejiga, el útero y los vasos sanguíneos.
Músculos cardiacos	Los de su corazón.
Las RYR-1-RD afectan predominantemente los ***músculos esqueléticos***, pero también pueden afectar los ***músculos lisos***.	

En general, las personas con RYR-1-RD a menudo tienen debilidad muscular estática, es decir, los síntomas de debilidad muscular están siempre presentes. Esta debilidad suele afectar los músculos más cercanos al torso (***debilidad muscular proximal***) y los que controlan los movimientos oculares (oftalmoparesis).

Los diferentes tipos de RYR-1-RD varían ampliamente en:

- Los tipos de signos y síntomas que tiene la persona
- Cuándo comienzan dichos signos y síntomas
- La gravedad de dichos signos y síntomas
- La apariencia del tejido muscular de una biopsia (aspecto***histopatológico***) en un portaobjetos microscópico
- Qué mutación o mutaciones del *RYR1* tiene la persona

Algunas personas con RYR-1-RD tienen calambres musculares y dolores. Algunos no pueden tolerar el calor o demasiado ejercicio. Estos se conocen como síntomas dinámicos. Los signos y síntomas de muchos tipos de RYR-1-RD aparecen por primera vez en la infancia. Otras comienzan a ocurrir en la primera infancia, en la adolescencia o, incluso, en la edad adulta. Otras ocurren repentinamente en personas que, por lo general, son saludables. Algunas RYR-1-RD se desarrollan lentamente y algunos tipos no se desarrollan en absoluto.

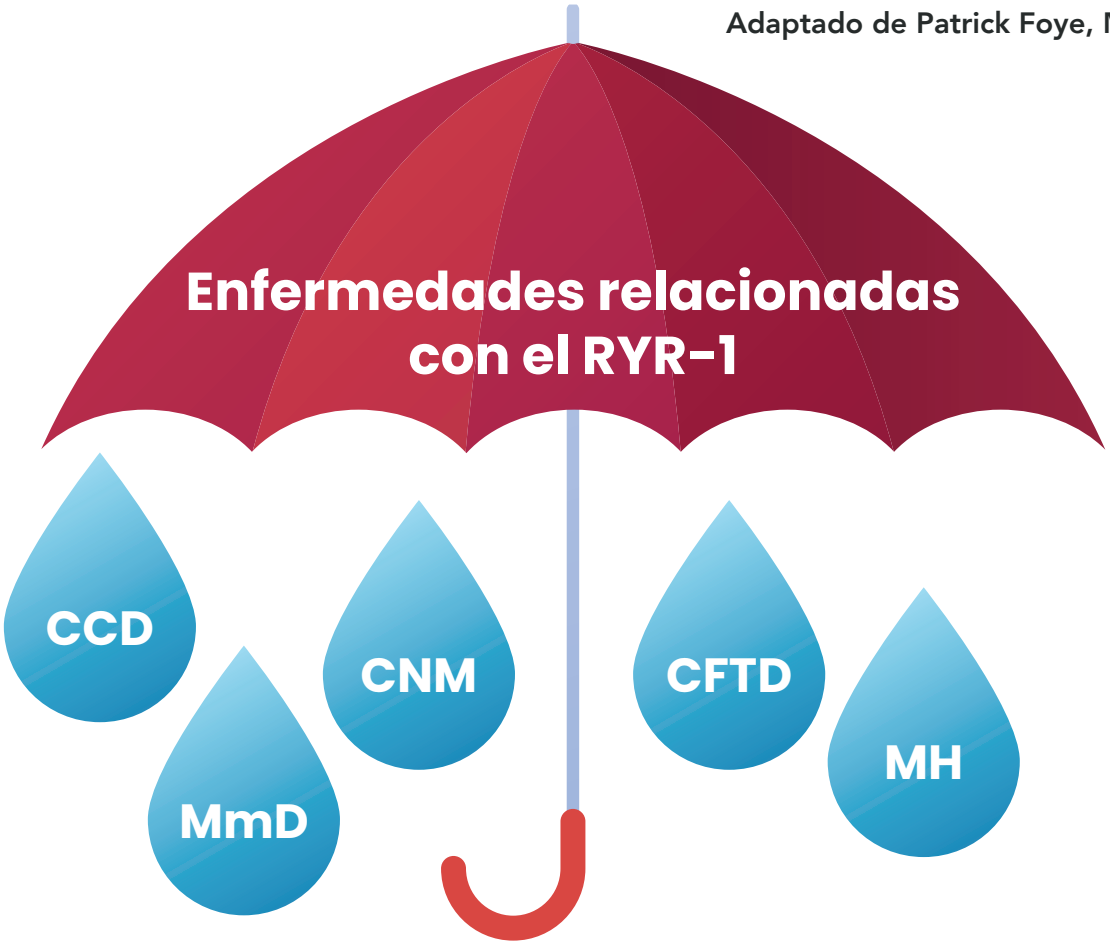
Las RYR-1-RD pueden estar asociadas con anomalías esqueléticas (óseas), incluyendo deformidad de la pared torácica, escoliosis y displasia de cadera. **En el capítulo 6: "Los huesos y las articulaciones/ Ortopedia,"** se abordarán esos problemas.

Las formas autosómicas dominantes y autosómicas recesivas de las RYR-1-RD pueden compartir características clínicas similares. Las pruebas genéticas pueden determinar qué tipo tiene. En general, las mutaciones dominantes del *RYR1* se asocian con formas más leves de las RYR-1-RD. Las mutaciones recesivas del *RYR1* generalmente causan más debilidad, problemas de movimiento ocular y problemas con la masticación y la deglución.

En el pasado, las RYR-1-RD se han clasificado basándose en el aspecto histopatológico de las células musculares tomadas de una biopsia y luego vistas bajo un microscopio. Sin embargo, a medida que las pruebas genéticas se vuelven más comunes, el sistema de clasificación de las RYR-1-RD basado en la clasificación histopatológica se está volviendo menos importante. De hecho, es posible que algunos pacientes diagnosticados por pruebas genéticas nunca se sometan a una biopsia muscular. Para complicar aún más las cosas, hay formas de RYR-1-RD que no se basan en la biopsia muscular, sino en sus características clínicas (por ejemplo, "la susceptibilidad a la hipertermia maligna (Malignant Hyperthermia Susceptibility, MHS)"). Por último, los músculos pueden tener una apariencia diferente a diferentes edades; a una edad puede verse un tipo de clasificación histopatológica y otra diferente a otra edad. Con ello no se pretende sugerir que los pacientes con RYR-1-RD deban someterse a múltiples biopsias, sino más bien reforzar que el tipo específico de patología visto bajo el microscopio es menos importante que las características clínicas y las mutaciones genéticas.

Las diferentes formas (basadas en el aspecto de la biopsia muscular) se describen en el cuadro que figura a continuación; recuerde que se trata de generalizaciones y que cada caso individual es único. Una vez más, es importante recordar que independientemente de la clasificación, todas las formas de RYR-1-RD se deben a una(s) mutación(es) en el gen *RYR1*. Para más detalles, **consulte el capítulo 1: "La genética de las RYR-1-RD."**

Tipos de RYR-1-RD



Enfermedad de los cuerpos centrales (Central core disease, CCD)
Enfermedad multiminicore (Multi-minicore disease, MmD)
Miopatía centronuclear (Centronuclear myopathy, CNM)
Miopatía congénita por desproporción del tipo de fibra (Congenital fiber type disproportion, CFTD)
Hipertermia maligna (MH)

Las enfermedades relacionadas con el RYR-1 (RYR-1-RD) es un término "paraguas" que abarca las condiciones musculares que se producen como resultado de las mutaciones en el gen *RYR1*. Entre estas se incluyen condiciones que tradicionalmente, recibieron sus nombres con base en la clasificación histopatológica, es decir, de la apariencia de la biopsia muscular bajo el microscopio (por ejemplo, la enfermedad de los cuerpos centrales, la enfermedad multiminicore, la miopatía centronuclear y la miopatía congénita por desproporción del tipo de fibra). Además, muchos casos de hipertermia maligna (MH) se deben a una mutación en el gen *RYR1*.

Diferentes tipos histopatológicos de las RYR-1-RD	
Enfermedad de los cuerpos centrales (CCD)	Por lo general, las personas con la CCD muestran debilidad muscular, especialmente alrededor de la pelvis y los muslos. Los bebés con la CCD parecen "flácidos" debido a un tono muscular deficiente. Tienden a tener un retraso para comenzar a sentarse, gatear y caminar, pero generalmente, una vez que comienzan a caminar, siguen siendo capaces de hacerlo. Las personas con la CCD también muestran una leve debilidad facial y articulaciones ligeramente fijas o rígidas. En casos graves, las personas con CCD pueden mostrar una marcada discapacidad física. Incluso podrían ser incapaces de caminar. La CCD puede derivarse de mutaciones dominantes o recesivas del *RYR1*.
Enfermedad multiminicore (Multi-minicore disease, MmD)	Las características clínicas de la MmD oscilan de leves a mortales. En la forma clásica de MmD, la debilidad muscular comienza en la infancia o en la primera infancia. La debilidad es más visible en el torso, así como en los músculos de la cabeza y del cuello. Las personas con MmD presentan rigidez en los músculos del pecho y en los músculos alrededor de la columna vertebral. También les cuesta mover los ojos. Los bebés con MmD parecen "flácidos» debido a un tono muscular deficiente. Les toma más tiempo aprender a sentarse, pararse y a caminar. En los casos graves, la MmD comienza antes del nacimiento. En estas formas, el feto puede moverse menos antes de nacer. Algunos individuos con MmD pueden requerir sillas de ruedas para desplazarse y pueden necesitar apoyo para respirar. La MmD suele derivarse de mutaciones recesivas del *RYR1*.
Miopatía centronuclear (Centronuclear myopathy, CNM)	La CNM puede progresar lentamente. La debilidad muscular en la CNM puede comenzar en cualquier momento desde el nacimiento hasta la primera infancia. Los niños con CNM tardan más en gatear o caminar. Las personas con CNM también muestran debilidad en los músculos faciales. Los músculos oculares no funcionan tan bien (oftalmoparesis) y los párpados superiores pueden estar caídos (ptosis). Algunas personas con CNM pueden necesitar sillas de ruedas y requerir apoyo para respirar. La CNM puede derivarse de mutaciones recesivas del *RYR1*.

Diferentes tipos histopatológicos de las RYR-1-RD (continuación)	
Miopatía congénita por desproporción del tipo de fibra (CFTD)	Las personas con la miopatía CFTD presentan debilidad muscular en la cara y en los ojos. Suelen tener una cara alargada y estrecha y los párpados caídos (ptosis). Presentan un tono muscular deficiente y articulaciones fijas o rígidas. Las personas con la miopatía CFTD pueden sentir dolor muscular, perder fuerza muscular y cansarse fácilmente. En casos poco frecuentes, las personas con la miopatía CFTD tienen músculos cardíacos más débiles y más grandes.

Otras formas de las RYR-1-RD (que no se basan en la biopsia muscular)	
Susceptibilidad a la hipertermia maligna (MHS)	Las personas con MHS generalmente se ven saludables, sin debilidad muscular. Sin embargo, cuando reciben ciertos tipos de anestesia general, su temperatura puede aumentar rápidamente y pueden experimentar espasmos musculares, así como aumento de la frecuencia cardíaca. Este tipo de episodio, llamado hipertermia maligna (MH), puede ser fatal si no se trata con prontitud. Cabe destacar que muchos individuos con RYR-1-RD, que tienen debilidad estática o que tienen los patrones patológicos mencionados anteriormente, siguen siendo susceptibles a la MH. Esto es particularmente cierto con la CCD, en la que aproximadamente el 30% de los pacientes también tienen MHS. Los individuos con MHS, junto con los individuos con otros subtipos de las RYR-1-RD, pueden presentar síntomas de temperatura alta, dolor/calambres musculares y rigidez que a veces no están asociados con la MH. Estos episodios son en ocasiones conocidos como "MH Activa". No obstante, debería llamarse con más precisión "golpe de calor" o "enfermedad por golpe de calor por esfuerzo (Exertional Heat Illness, EHI)". Los individuos con RYR-1-RD, particularmente aquellos con MHS, también están en riesgo de una rabdomiólisis por esfuerzo (Exertional Rhabdomyolysis, ERM), en la que los músculos se rompen repentinamente mientras una persona se ejercita.
En el capítulo 4: "La hipertermia maligna (MH)," se tratará este tema más detalladamente.	

Gestión de las enfermedades neuromusculares

Este manual debería: 1) ayudarlo a entender mejor las RYR-1-RD y 2) servirle de guía a usted y a su familia sobre cómo enfocar la gestión de las RYR-1-RD. No todas las normas son aplicables a todas las personas con RYR-1-RD. El plan de atención que usted o su hijo necesitarán depende de la enfermedad específica que padezcan y de los síntomas que tengan.

En general, la gestión de las RYR-1-RD involucra un equipo de especialistas. Sus médicos prestarán mucha atención a lo siguiente:

- La columna vertebral
- La fuerza y el movimiento
- La respiración
- La manera de masticar, deglutir y hablar
- La nutrición

Los individuos con mutaciones en el *RYR1* están en riesgo de desarrollar hipertermia maligna (MH). Para saber más sobre esto, **consulte el capítulo 4: "La hipertermia maligna (MH),"** en el que se tratará el tema más detalladamente.

Atención multidisciplinaria	
La atención multidisciplinaria significa que su atención es gestionada por un equipo de especialistas con experiencia en diferentes áreas. Estos son los tipos de médicos o especialistas que podría encontrar en su equipo:	
Neurólogo	Un médico que se especializa en trastornos del sistema nervioso. Es probable que quiera ver a un neurólogo especializado en ***enfermedades*** neuromusculares. Para obtener más información sobre los proveedores relacionados con el RYR-1, visite: **www.ryr1.org/provider**.
Psiquiatra (Médico especialista en medicina física y rehabilitación)	Un médico que se especializa en medicina rehabilitadora y que es responsable de ayudar a diagnosticar y gestionar los problemas relacionados con los huesos, las articulaciones y los músculos, ya que estos afectan la movilidad y el funcionamiento.
Especialista ortopédico	Un médico que se especializa en los huesos, las articulaciones y los músculos. **Consulte el capítulo 6: "Los Huesos y las articulaciones/Ortopedia."**

Atención multidisciplinaria (continuación)	
Terapeuta ocupacional (Occupational Therapist, OT)	Un especialista que ayuda a gestionar las tareas y actividades diarias, especialmente las relacionadas con la motricidad fina (botones, cremalleras, escritura, etc.). **Consulte el capítulo 7: "Comer, deglutir y hablar."**
Fisioterapeuta (Physical Therapist, PT)	Un especialista que le ayuda a gestionar los problemas con el movimiento y las actividades diarias. **Consulte el capítulo 9: "La actividad física y la fisioterapia (PT)."**
Neumólogo	Un médico que se especializa en los pulmones. **Consulte el capítulo 5: "Los pulmones/Neumología."**
Gastroenterólogo (Gastroenterologist, GI)	Un médico que se especializa en el estómago y los intestinos, incluyendo los problemas de alimentación. **Consulte el capítulo 7: "Comer, deglutir y hablar."**
Patólogo del habla y del lenguaje (Speech-Language Pathologist, SLP)	Un especialista que ayuda con el habla, el lenguaje, la comunicación oral y la deglución. **Consulte el capítulo 7: "Comer, deglutir y hablar."**
Psicólogo	Un médico que se especializa en la mente y el comportamiento.
Trabajador social	Un especialista que le ayuda a gestionar las funciones sociales y el bienestar general.
Asesor genético (Genetic Counselor, CGC)	Un especialista que ayuda a los individuos y a las familias a comprender su enfermedad hereditaria y el riesgo genético. Un asesor genético puede ayudarle a entender e interpretar los resultados de sus pruebas genéticas. **Consulte el capítulo 1: "La genética de las RYR-1-RD."**

La primera persona que visitará probablemente será su neurólogo (en algunos casos, es posible que acuda a un asesor genético antes de ver a un neurólogo). Poco después de recibir su diagnóstico, su neurólogo hablará con usted sobre:

- Su diagnóstico
- El desarrollo probable de la enfermedad
- El riesgo genético de que los niños y futuros niños puedan padecer alguna RYR-1-RD
- El riesgo de hipertermia maligna (**consulte el capítulo 4: "La hipertermia maligna (MH)"**)
- Un plan específico para la gestión de la enfermedad
- Apoyo y recursos disponibles

CONTROL

La frecuencia de las consultas de control varía de una persona a otra. Los bebés menores de 12 meses suelen ir al médico cada 3 o 4 meses. Los niños mayores suelen tener consulta con su médico cada 6 a 12 meses. La frecuencia de las consultas de control también depende de la gravedad de la enfermedad. En cada consulta de control, puede recibir información sobre:

- Cómo mantener un peso saludable
- El ejercicio
- La buena nutrición, incluso sobre la vitamina D
- Las vacunas

DOLOR MUSCULAR

Si usted o su hijo tienen dolor muscular, su médico podría recomendar terapia de masaje o analgésicos de venta libre. Algunos médicos que se especializan en las RYR-1-RD y en anestesia han prescrito **dantroleno** oral para tratar el dolor muscular. Es probable que esto solo sea efectivo para pacientes con mutaciones y síntomas clínicos específicos, pero podría empeorar los síntomas en otros contextos, por lo que solo debe ser usado después de la recomendación de un médico con experiencia en las RYR-1-RD.

INTOLERANCIA AL EJERCICIO

Si usted o su hijo no pueden hacer ejercicio durante mucho tiempo, el médico podría recomendarle que cambie de actividad. Otras estrategias para ayudar a combatir la intolerancia al ejercicio son la hidratación frecuente, tomar muchos "mini descansos" y evitar el ejercicio durante los períodos de temperatura exterior elevada. El médico también podría recomendarle un andador, un monopatín o una silla de ruedas para ayudarle a caminar.

PROBLEMAS OCULARES

En el caso de los problemas oculares, es posible que tenga que acudir a un oftalmólogo para que evalúe los movimientos oculares o los párpados caídos. Las personas que experimentan un cierre incompleto de los párpados, que puede ocurrir particularmente mientras duermen, corren el riesgo de sufrir lesiones en la córnea y deben considerar la posibilidad de utilizar lágrimas artificiales u otras formas de protección ocular (consulte a su oftalmólogo ("médico de los ojos") para obtener la mejor recomendación).

HOSPITALIZACIÓN

Si usted o su hijo necesitan ser hospitalizados, el neurólogo debe proporcionar información sobre su diagnóstico y necesidades.

La historia de Brentney

Cuando Brentney nació en 1993, sus padres notaron que algo andaba mal desde el mismo momento de su nacimiento. Los médicos le dijeron a su familia que no creían que ella llegara a caminar o hablar. Sin embargo, día tras día, ella ha seguido superando las expectativas de todos.

Como muchos otros individuos con enfermedades relacionadas con el RYR-1, a Brentney se la diagnosticó mal inicialmente. Debido al rápido deterioro de su salud en 2015, ella y su familia se mostraron escépticos sobre su diagnóstico inicial, lo que los llevó a realizar pruebas genéticas. No fue hasta enero de 2016, a la edad de 22 años, que ella recibió su verdadero diagnóstico: una enfermedad relacionada con el RYR-1.

"Hasta que conocí a otros individuos de la comunidad RYR-1, nadie más podía entender plenamente lo que he estado pasando... por eso, estoy eternamente agradecida.

BRENTNEY, QUIEN PADECE UNA ENFERMEDAD RELACIONADA CON EL RYR-1

A pesar de las preguntas sin respuesta y de las innumerables citas con el médico, ella y su familia permanecen optimistas, esperanzados e inspirados. El 6 de mayo de 2016, Brentney se graduó del Colegio Universitario Trident Technical con un Título de Técnico Superior Universitario. Aunque tuvo serios problemas de salud en el camino, ella nunca se sintió derrotada. Ha logrado un hito en su vida que nadie le podrá quitar nunca.

Como participante a la primera RYR-1 International Family Conference (Conferencia Internacional de la Familia RYR-1) en 2016, Brentney experimentó personalmente el valor de la RYR-1 Foundation. "Después de descubrir la RYR-1 Foundation, finalmente pude interactuar y conocer a personas que se identificaban con las mismas cosas por las que yo estaba pasando", explica.

Para ver un video de "La historia de Brentney", vaya a: **www.ryr1.org/brentney**

Capítulo 3

La función del calcio y el receptor de Rianodina en las RYR-1-RD

El RYR-1 y los músculos esqueléticos

El receptor de rianodina tipo 1 (RyR1) desempeña un papel central en la determinación de cuándo y cuánta fuerza producen los músculos esqueléticos, necesaria para las actividades cotidianas como caminar, moverse y levantar objetos. La contracción de los músculos depende de los iones de calcio; cuanto más calcio, mayor es la producción de fuerza. Dentro de una célula muscular en reposo, el calcio se almacena en un compartimento llamado retículo sarcoplásmico (Sarcoplasmic Reticulum, SR). RyR1 es el guardián responsable de liberar los iones de calcio del compartimiento de almacenamiento SR cuando se necesita una contracción muscular. La función de guardián del calcio RyR1 es controlada mecánicamente por otra proteína llamada el receptor de dihidropiridina (Dihydropyridine Receptor, DHPR). Cuando el músculo esquelético está relajado, el DHPR mantiene la proteína RyR1 cerrada para que el calcio permanezca en el compartimiento de almacenamiento SR. Consulte la figura 3.1.

Cuando decidimos mover parte de nuestro cuerpo, el cerebro envía un impulso eléctrico transmitido a través de los nervios a los músculos esqueléticos ("señal nerviosa"). La señal nerviosa hace que el DHPR tire del guardián RyR1 para abrir el canal RyR1 y permitir que los iones de calcio fluyan desde el compartimento de almacenamiento SR a través del canal RyR1 hacia el interior de la célula (citoplasma). Los iones de calcio que penetran al citoplasma de la célula (desde el SR a través del canal RyR1) son ahora capaces de unirse a los componentes del músculo que hacen que este se acorte, o se contraiga, lo que genera fuerza. Cuanto más calcio se libera, más fuerte es la contracción y mayor es la producción de fuerza. Consulte la figura 3.2.

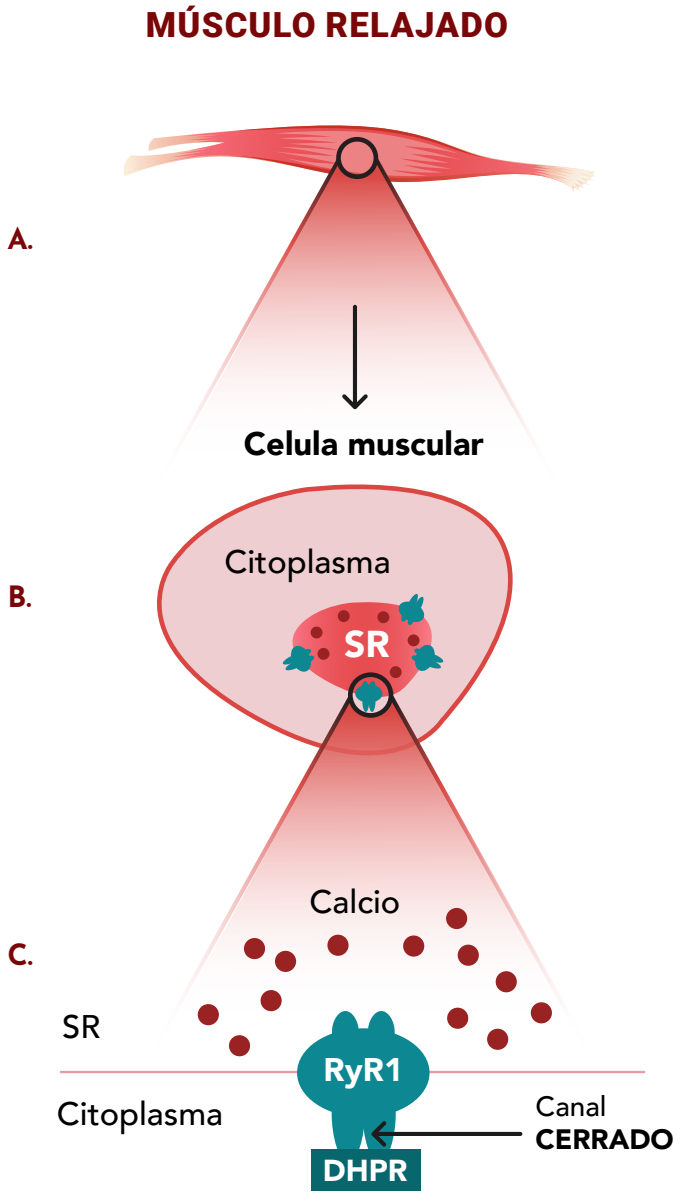


Figura 3.1: A. El músculo en su estado relajado, no contraído. **B.** En una vista ampliada de una célula muscular en su estado relajado, hay iones de calcio dentro del retículo sarcoplásmico (SR), pero no en el citoplasma. **C.** En una vista ampliada de la pared del SR, el DHPR no se ha activado y el receptor RyR1 está cerrado, impidiendo que el calcio salga del SR y penetre al citoplasma.

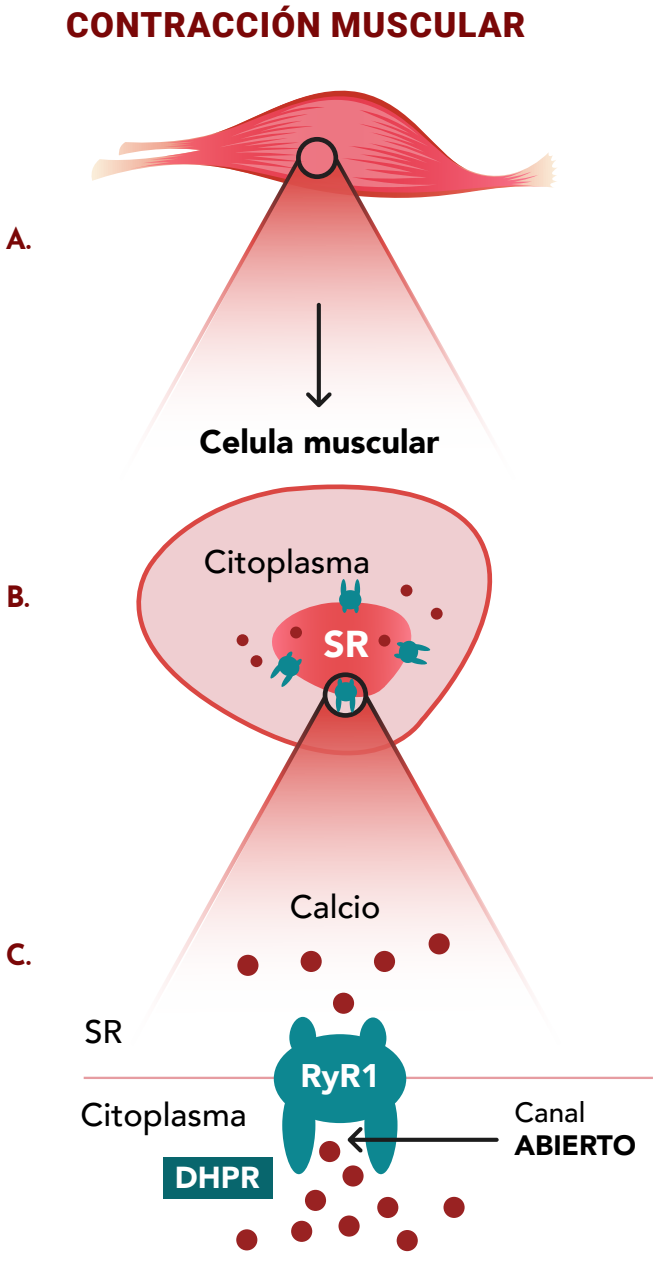
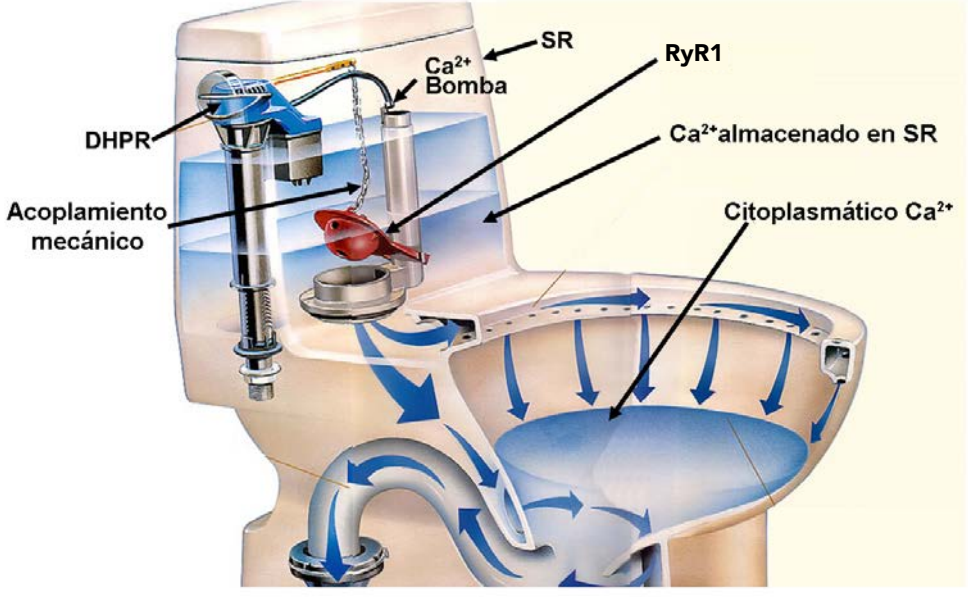


Figura 3.2: A. El músculo en su estado contraído. **B.** En una vista ampliada de una célula muscular en su estado contraído, los iones de calcio han salido del SR y están ahora en el citoplasma. **C.** En una vista ampliada de la pared del SR, el DHPR se ha activado y el receptor RyR1 pasa de estar cerrado a estar abierto. Esto permite que los iones de calcio salgan del SR y penetren al citoplasma. Al hacerlo, el calcio puede continuar a la siguiente etapa en la contracción muscular.

Este proceso es análogo a la descarga de un inodoro. En esta analogía, el tazón del inodoro es el interior de la célula (citoplasma), el tanque es el compartimento de almacenamiento de calcio SR y el agua representa los iones de calcio (Ca2+). El acto de tirar de la cadena del inodoro libera agua (iones de calcio) del tanque de almacenamiento (SR) en el tazón (interior de la célula o citoplasma). Todo el proceso está controlado por la manija del inodoro (DHPR) que tira de la válvula de descarga en el tanque (RyR1) para abrir un canal para que el agua fluya desde el tanque de almacenamiento hasta la taza del inodoro. Consulte la figura 3.3. El individuo que tira de la manija es análogo a la "señal nerviosa", causando que el DHPR abra el canal del guardián del RyR1. Cuando se tira de la manija (DHPR), esto abre la válvula de descarga (RyR1) para liberar el agua (calcio) del tanque de almacenamiento (SR) en el tazón de agua (citoplasma). Así, la descarga representa el flujo de iones de calcio desde el compartimento de almacenamiento SR hacia el citoplasma, necesario para la contracción muscular y la producción de fuerza.

Cuanta más agua se libere de una sola vez, más fuerte será la descarga (contracción muscular). La señal nerviosa termina cuando el músculo necesita relajarse, los DHPR cierran los canales del guardián RyR1 del calcio y otra proteína bombea el calcio del citoplasma de nuevo al SR para su almacenamiento (esto es análogo a la recarga de agua).

El acoplamiento EC es análogo a una descarga de inodoro



Para ver videos del Dr. Robert T. Dirksen explicando el receptor RyR1, haga clic en la imagen de la izquierda o visite: **www.ryr1.org/ccg-calcium**

Figura 3.3. Fuente: Robert T. Dirksen, PhD. *"Role of Calcium in RYR-1 Myopathy, Made Ridiculously Simple." (La función del calcio en la miopatía por el RYR-1, ridículamente simplificada.)* Presentado en la RYR-1 International Family Conference, Baltimore, MD, 2016: **www.ryr1.org/conference2016**

¿Qué cambios se producen en las RYR-1-RD?

Las mutaciones en el gen *RYR1* causan problemas con el receptor RyR1, que afecta la capacidad del músculo esquelético para funcionar normalmente. Las mutaciones en el gen *RYR1* pueden provocar una amplia gama de problemas musculares, incluyendo debilidad muscular, dolor muscular, descomposición muscular y una reacción potencialmente mortal a ciertas formas de anestesia ("hipertermia maligna [MH]").

Con algunas mutaciones, el guardián RyR1 presenta filtraciones. El calcio se escapa del compartimento de almacenamiento al citoplasma, lo que es lo mismo que ocurre cuando el agua se filtra al tazón del inodoro desde el tanque de almacenamiento debido a una fuga de la válvula de descarga. Esto hace que haya menos agua disponible para ser liberada durante una descarga (lo que da lugar a una descarga "débil"). Por analogía, las filtraciones del RyR1 hacen que se almacene menos calcio en el SR para apoyar la contracción muscular (lo que da lugar a una contracción "más débil"). Otras mutaciones pueden hacer que la célula no produzca suficientes canales de RYR-1, lo que se traduce en menos iones de calcio capaces de fluir hacia el citoplasma y, por lo tanto, en una contracción más débil. Con otras mutaciones, los canales del guardián RyR1 no permiten que los iones de calcio fluyan tan fácilmente desde el compartimento de almacenamiento del SR hasta el citoplasma, lo que también lleva a que haya menos calcio disponible para provocar la contracción y, por lo tanto, una menor producción de fuerza (lo que da lugar a la debilidad muscular).

Para obtener recursos adicionales y para ver una conferencia sobre la "Role of Calcium in RYR-1 Myopathy", haga clic en la imagen de arriba o visite: **www.ryr1.org/ccg-calcium**

Capítulo 4

Hipertermia maligna (MH)

Términos que su médico podría usar

Anestesia general: medicamentos que recibe durante un procedimiento quirúrgico o médico. La anestesia general lo hace dormir.

Hipermetabólico: el metabolismo del cuerpo es anormalmente alto.

Anestesia local: medicamentos que recibe durante un procedimiento quirúrgico o médico. La anestesia local adormece una parte del cuerpo sin necesidad de dormirlo.

Mialgia: dolor muscular.

Enfermedad farmacogenética: un rasgo genético que se activa por medio de un medicamento.

Rabdomiólisis: la muerte de las fibras musculares, lo que libera su contenido en el torrente sanguíneo.

Penetrancia variable: La mutación o variante tiene una amplia gama de signos y síntomas; estos últimos no siempre aparecen.

La hipertermia maligna (MH) es una reacción en la que el cuerpo se sobrecalienta hasta el punto de que los músculos se descomponen en respuesta a ciertos desencadenantes anestésicos (medicamentos); es una emergencia médica. Si no se atiende a tiempo a una persona con MH, esta puede dar lugar a insuficiencia renal, daño cerebral, paro cardíaco, insuficiencia de órganos adicionales e, incluso, la muerte. La MH se conoce tradicionalmente como una ***enfermedad farmacogenética***. Esto se refiere a una persona que tiene una susceptibilidad genética a la MH (debido a una mutación en un gen), pero no tiene un episodio/crisis de la misma a menos que se le exponga a desencadenantes anestésicos (medicamentos). A esto se le llama a menudo "Susceptibilidad a la hipertermia maligna (MHS)." Hay otros síntomas que los individuos con MHS pueden experimentar en respuesta a otros desencadenantes externos (por ejemplo, el esfuerzo físico), como la ***rabdomiólisis*** (descomposición muscular), calambres y rigidez muscular graves e intolerancia al calor.

En algunos casos, la MHS puede ocurrir en ausencia de debilidad muscular; en otras palabras, los individuos con MHS tienen una fuerza normal (o incluso aumentada) y su único "síntoma" es la susceptibilidad a las reacciones de la MH. Por el contrario, la MHS también puede ocurrir en pacientes con RYR-1-RD en los que se presentan los signos y síntomas típicos de la miopatía (debilidad muscular) (**consulte el capítulo 2: "Características clínicas de las RYR-1-RD"**).

Los desencadenantes de la MH incluyen ciertos fármacos que se utilizan para la ***anestesia general***, cuando se "duerme" a una persona, por lo general, antes de la cirugía. La anestesia general se utiliza en una amplia variedad de entornos, incluso quirófanos, salas de emergencia y unidades de cuidados intensivos (Intensive Care Units, ICU). Entre los medicamentos específicos que se sabe que desencadenan la MH se encuentran: la succinilcolina (administrada por vía intravenosa) y los anestésicos gaseosos inhalados (por ejemplo, isoflurano, sevoflurano y desflurano), que se administran a través de un tubo de respiración.

La genética de la susceptibilidad a la hipertermia maligna (MHS)

La genética de la MHS es complicada. En la mayoría de los casos, es un rasgo **autosómico dominante**. Eso significa que si tiene MHS, uno de sus padres probablemente la tenga también. También significa que cada uno de sus hijos tiene un 50% de probabilidades de heredarla. Sin embargo, en algunos casos raros, la MHS de una persona es **de novo**, lo que significa que es la primera persona de su familia en tenerla. Los médicos también han visto MH en personas con mutaciones **autosómicas recesivas** del RYR1.

Hay muchas mutaciones conocidas del *RYR1* que se ha demostrado causan MHS. La mayoría de ellas son mutaciones autosómicas dominantes. La mayoría de las personas con MHS no tienen una debilidad muscular visible. Aparentan estar saludables e incluso fuertes, aunque puede que no toleren el calor o el ejercicio, o pueden tener los músculos rígidos en temperaturas extremadamente frías. En cualquier caso, se debería examinar a todos los pacientes con MHS para detectar mutaciones del *RYR1*. Además, se debe suponer que todos los pacientes con mutaciones/variantes en el gen *RYR1* están en riesgo de padecer MH.

Las mutaciones del *RYR1* asociadas a la MH muestran una ***penetrancia variable***. Esto significa que una persona puede pasar por varias exposiciones a los desencadenantes sin dificultad antes de que se produzca una reacción de MH por primera vez. Para hacer las cosas aún más confusas, las personas con la *misma* mutación (incluso miembros de la misma familia) pueden tener un aspecto clínico diferente, lo que significa que algunos pueden ser sensibles al calor, otros pueden tener reacciones de MH a la anestesia, algunos pueden sufrir rabdomiólisis con el ejercicio y otros pueden no tener ningún problema con estas patologías.

La MH relacionada con la anestesia

La definición clásica de MH incluye una respuesta ***hipermetabólica*** (por ejemplo, temperatura alta, alto nivel de exhalación de dióxido de carbono, frecuencia cardíaca rápida y rabdomiólisis) a ciertos tipos de anestesia general o a un medicamento específico. La anestesia "local", de una inyección subcutánea, no suele ser un desencadenante de la MH. Hay dos tipos de medicamentos relacionados con la anestesia que se utilizan en la anestesia general y que debe evitar:

- **Gases inhalados:** Esto incluye el isoflurano, el sevoflurano, el enflurano, el éter, el halotano, el metoxiflurano y el desflurano.
- **Succinilcolina:** este es un medicamento intravenoso que se utiliza para paralizar temporalmente los músculos y se suele emplear para la anestesia general antes y durante la cirugía, o en casos de emergencia médica. Paraliza los músculos inmediatamente y, normalmente, su efecto desaparece rápidamente.

Cuando una persona con una mutación del *RYR1* asociada a la MH recibe este tipo de medicamentos y tiene una reacción de la MH, el receptor del RyR1 se mantiene abierto y deja entrar demasiado calcio en las células musculares. Esto hace que el músculo siga contrayéndose generando una rabdomiólisis, en la que las células musculares queman toda su energía y mueren. La rabdomiólisis libera calor. También libera un alto nivel de potasio y una proteína muscular, llamada mioglobina, en el torrente sanguíneo. Esto hace que la orina se vuelva de color oscuro. El exceso de potasio y mioglobina en el torrente sanguíneo puede causar lesiones graves y mortales en otros órganos.

Por lo general, una persona que experimenta una reacción de MH muestra los siguientes síntomas:

- Temperatura corporal peligrosamente alta
- Ritmo cardíaco acelerado
- Respiración rápida
- Músculos esqueléticos rígidos en todo el cuerpo
- Rabdomiólisis (degeneración muscular)
- Altos niveles de ácido en la sangre
- Orina oscura

Cuando se produce una reacción de MH, los médicos deben detener inmediatamente los anestésicos gaseosos y mantener la anestesia con agentes no desencadenantes. Deben enfriar al paciente y aumentar la cantidad de oxígeno que la persona pueda inhalar. También deben tratar al paciente por vía intravenosa con un medicamento de emergencia llamado **dantroleno**. Una vez que termina la crisis, el paciente suele ser trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos (ICU). Allí puede recibir dantroleno adicional y los médicos lo monitorearán para detectar complicaciones, como daños en los órganos y coágulos de sangre.

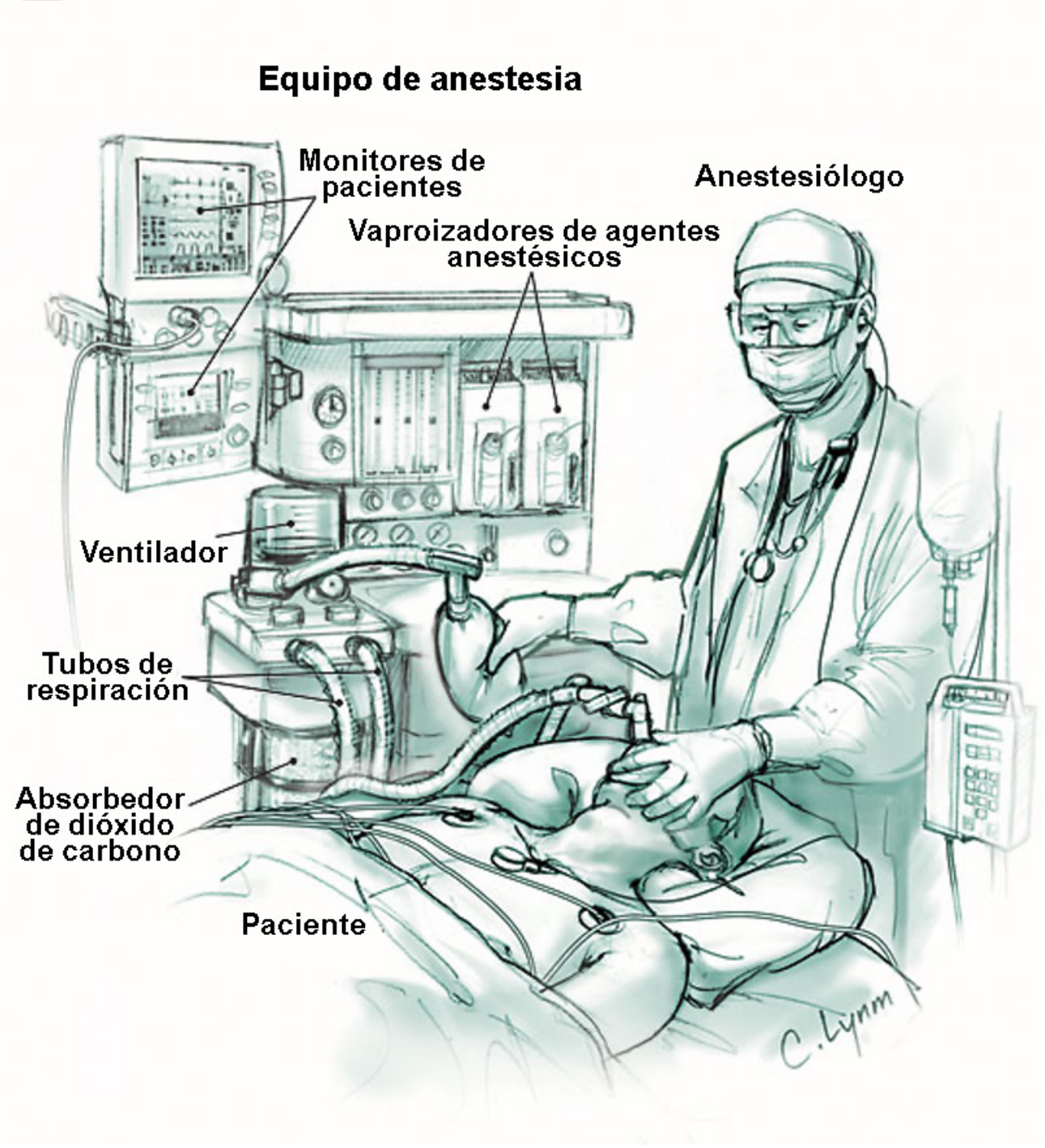


Ilustración que muestra a un paciente en el quirófano recibiendo anestesia general del anestesiólogo. Los pacientes con mutaciones del *RYR1* corren el riesgo de sufrir hipertermia maligna (MH), una reacción potencialmente mortal a la anestesia general.
Fuente: (Revista de la Asociación Médica Estadounidense (Journal of the American Medical Association, JAMA). 2005;293(23):2958. doi:10.1001/jama.293.23.2958

¿Cómo se diagnostica la MHS?

El diagnóstico de la MHS depende de:

- **Su historial familiar:** ¿Alguno de los padres o hermanos ha tenido signos o síntomas que sugieran la presencia de MHS (por ejemplo, un episodio de MH o rabdomiólisis)?
- **Su propio historial médico previo:** ¿Ha tenido signos o síntomas que sugieran la presencia de MHS (por ejemplo, un episodio de MH o rabdomiólisis)?
- **Pruebas genéticas:** ¿Se ha sometido usted o algún miembro de su familia a pruebas genéticas de mutaciones del *RYR1* (así como otras mutaciones que se han asociado con la MHS)?

  Las pruebas genéticas a veces no son suficientes. A veces, las pruebas genéticas son negativas o no concluyentes. En esa situación, si todavía existe la sospecha clínica de que una persona pueda tener MHS, puede ser necesaria una biopsia muscular especial. Esta biopsia muscular especial se llama prueba de contractura de halotano-cafeína (Caffeine Halothane Contracture Test, CHCT) y es el estándar de oro para diagnosticar MHS. Solo hay cinco centros en Norteamérica que hacen este tipo de pruebas:
  El hospital general de Toronto, Toronto, Canadá

- La Universidad de Ciencias de la Salud de los Servicios Uniformados (Uniformed Services University of the Health Sciences), Bethesda, Maryland, USA
- La Universidad de California, Davis, California, USA
- La Universidad de Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA
- El Centro Médico Bautista de Wake Forest, Winston-Salem, North Carolina, USA

Para centros europeos que realizan esta prueba, consulte la página web del Grupo Europeo de Hipertermia Maligna (European Malignant Hyperthermia Group): **www.emhg.org/mh-uPrueba de Contracción de Cafeína Halotanonits-map**.

¿QUÉ SUCEDE SI NECESITO CIRUGÍA?

Todos los anestesiólogos deberían asumir que todas las personas con mutaciones del *RYR1* están en riesgo de padecer MH. Si usted le informa a su cirujano y al anestesiólogo que tiene una mutación del *RYR1* o MHS, ellos pueden tomar las precauciones necesarias y darle un tipo de anestesia diferente, que sea segura para usted.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA:

- Compre y use una identificación médica que indique su riesgo de MH, para casos de emergencia.
- Coméntele a su cirujano Y a su anestesiólogo sobre su(s) mutación(es) del *RYR1* y MHS tan pronto como sea posible, mucho antes del día de la cirugía (esto les da tiempo para preparar su equipo y medicamentos, y tomar precauciones)
- No necesita tratamiento con dantroleno antes de la cirugía
- No necesita una biopsia muscular antes de la cirugía
- No es necesario que permanezca en el hospital más tiempo que cualquier otra persona después de la cirugía
- Puede ser llevado a la misma sala de recuperación que los demás pacientes (los hospitales están bien ventilados, por lo que casi no hay gas anestésico en el aire para desencadenar una MH)

MH "Activa"

En casos raros, una persona puede tener una reacción similar a la MH aunque no reciba anestesia. Nadie sabe qué la causa, pero entre algunos desencadenantes se incluyen una combinación de estrés, ejercicio físico, calor y enfermedad. El término MH "activa" es controvertido, porque la definición clásica dice que la MH es una reacción a la anestesia. Por lo tanto, algunos médicos no utilizan la expresión MH "activa" y prefieren un nombre alternativo, como reacción "similar a la MH".

La rabdomiólisis por esfuerzo (ERM) o la enfermedad por golpe de calor por esfuerzo (EHI)

Las personas que han tenido un episodio de MH o que tienen un historial familiar de MH también pueden ser sensibles al calor y al ejercicio extenuante. Además, a una persona, que por lo general está sana, se le puede diagnosticar MHS porque no puede tolerar el calor o porque ha tenido un episodio de ERM o EHI. *Las mutaciones del RYR1* se asocian con hasta el 30% de los episodios de ERM. Hay una correlación entre la MH y la ERM/EHI, pero nadie sabe cuán fuerte es.

La ERM/EHI se parece a la MH, excepto que ocurre en respuesta a un ejercicio extenuante, calor extremo o ambos, en lugar de una anestesia con gas o la administración de succinilcolina. Otros desencadenantes pueden ser los medicamentos y las enfermedades, como las infecciones virales. Cuando estos episodios ocurren, las células musculares mueren y liberan su contenido en el torrente sanguíneo. La persona siente un fuerte dolor muscular. Su orina contiene productos de la rabdomiólisis y, por lo tanto, se vuelve de color oscuro. Su sangre podría mostrar un pico en una proteína llamada creatina fosfocinasa (Creatine Phosphokinase, CK). Si no se atiende la ERM/EHI, puede ocasionar una insuficiencia renal, coágulos de sangre, arritmia cardiaca e, incluso, la muerte.

Cuando aparece una ERM/EHI, los médicos examinan al paciente y determinan si deben tratar a la persona como paciente externo o ingresarlo en la ICU. Esa decisión depende de la gravedad de la reacción.

Si recibe tratamiento ambulatorio, los médicos podrían aconsejarle:

- Descansar
- Hidratarse; beber mucha agua
- Dormir lo suficiente
- Evitar el calor
- Evitar los deportes por algún tiempo
- Evitar los medicamentos que puedan desencadenar otro evento (asegúrese de leer acerca de los posibles efectos secundarios de cualquier medicamento que esté tomando)
- No consumir cafeína
- Tomar un baño con hielo (por ejemplo, los jugadores de fútbol, etc.)

Si la ERM/EHI es lo suficientemente grave como para que usted sea ingresado en la ICU, podrían administrarle:

- Tratamiento con dantroleno
- Líquidos por vía intravenosa
- Diálisis si tiene daño renal y no puede producir orina
- Consejos para evitar los medicamentos que podrían desencadenar otro evento
- Enfriar el cuerpo (líquidos fríos por vía intravenosa y manta de enfriamiento)

Después de experimentar un evento de ERM/EHI, su médico le aconsejará sobre cuándo puede regresar a los deportes o actividades. No tiene que evitar todo tipo de ejercicio a menos que tenga un historial de golpes de calor o rabdomiólisis. Aquí hay algunas precauciones a tener en cuenta:

- Hable consu médico de comenzar un programa de ejercicios o deporte
- Evite el calor o el frío extremos.
- Evite el ejercicio extremadamente extenuante y preste atención a su cuerpo.
- Evite el entrenamiento en el que fuerce sus músculos hasta llegar al punto de fatiga o agotamiento.
- No realice actividades extenuantes en condiciones de calor o frío extremo, si está enfermo o si recientemente ha ingerido drogas o alcohol.
- Manténgase hidratado mientras hace ejercicio.
- Lleve una identificación médica de emergencia, como una MedicAlert, un collar SOS o un brazalete.
- Asegúrese de que haya un tratamiento de enfriamiento disponible.
- No utilice medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, NSAIDs) (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno) para tratar el dolor de cabeza, el dolor o la fiebre antes de practicar deportes. Si está enfermo, espere a recuperarse.

La historia de Cody

Como 10.° seleccionado en el reclutamiento de la Liga Nacional de Hockey (National Hockey League, NHL) en 2008, Cody Hodgson tenía una brillante carrera por delante en la liga. Cody jugó para los Vancouver Canucks, los Buffalo Sabres y los Nashville Predators durante el curso de una carrera de seis años. A pesar de que había experimentado calambres musculares toda su vida, los descartó por ser algo habitual en un atleta de competición. A medida que sus síntomas se hacían más graves durante sus días como jugador profesional, recordó: "Sabía que tenía que buscar ayuda médica". Experimentó muchos signos y síntomas angustiosos, entre ellos: problemas para respirar, arritmias cardíacas, presión sanguínea extremadamente baja que le provocaba "desmayos" y orina de color del té. La gravedad de estos síntomas culminó en una hospitalización en 2015, cuando los médicos le diagnosticaron rabdomiólisis, una afección grave y potencialmente mortal relacionada con la degeneración muscular anormal.

Cody (derecha) en la RYR-1 International Family Conference del 2018 con Lindsay Goldberg (izquierda) y el hermano de Cody, Clayton (centro).

Durante la temporada 2015-2016 con los Predators, Cody fue remitido a la Dra. Sheila Riazi, anestesióloga y una de las principales expertas mundiales en hipertermia maligna, una enfermedad muscular que se debe más comúnmente a una mutación en el gen *RYR1*. La Dra. Riazi, miembro del Consejo Consultivo Científico de la RYR-1 Foundation, se dio cuenta rápidamente de que las numerosas lesiones, los síntomas graves y los episodios de rabdomiólisis de Cody se debían probablemente a la hipertermia maligna relacionada con el RYR-1. Ordenó un examen genético y una biopsia muscular, que confirmaron el diagnóstico.

Recibir este diagnóstico de la Dra. Riazi fue una fuente de tremendo alivio para Cody. "Soportas muchas lesiones, y eso tiene un costo físico cuando juegas al hockey", dijo Cody, "pero realmente te asusta cuando no estás seguro de lo que te pasa".

La Dra. Riazi informó a Cody acerca de la RYR-1 Foundation y lo puso en contacto con su Presidente, el Dr. Michael Goldberg. Después de reunirse con el Dr. Goldberg a principios de 2018 y aprender más sobre el trabajo de la RYR-1 Foundation, Cody dijo, **"Con suerte, la RYR-1 Foundation y yo podemos ayudar no solo a impulsar una cura, sino también ayudar a los padres, pacientes y familias afectadas por ella actualmente, para que puedan entender mejor su enfermedad, tomar las precauciones adecuadas y tener un tratamiento disponible".**

Para ver un video de "La historia de Cody", vaya a: **www.ryr1.org/cody**

¿Puedo volver a los deportes?

Hable con su médico sobre la posibilidad de volver a practicar deportes y siga sus indicaciones en las consultas de control. Las personas que han tenido un episodio de la ERM/EHI generalmente pueden volver a los deportes gradualmente. Por lo general, comenzará haciendo una actividad ligera durante un cierto tiempo. Si no presenta ningún síntoma de la ERM/EHI, por lo general, puede volver a los deportes. El control con su médico es muy importante. También debe consultar a su médico si presenta síntomas como debilidad muscular, calambres, hinchazón o dolor.

Estatinas

La gente toma estatinas cuando tienen el colesterol alto. Alrededor del 10% al 29% de las personas que toman estatinas pueden tener un efecto secundario llamado ***miopatía por estatinas.***. Entre los síntomas de la miopatía por estatinas se pueden incluir:

- Debilidad muscular
- Calambres
- Dolores musculares
- Inflamación de los músculos

Los estudios han demostrado que las estatinas pueden hacer que el receptor RyR1 permanezca abierto. Esto hace que llegue más calcio al citoplasma de la célula muscular. En la mayoría de los casos, eso no cambia la forma en que trabaja el músculo. Sin embargo, algunas personas que tienen miopatía por estatinas también tienen mutaciones del *RYR1*. En un estudio en animales, el medicamento Simvastatina desencadenó un evento similar a la MH en ratones con una mutación del *RYR1*. Necesitamos más investigación para entender completamente la conexión entre las estatinas, las mutaciones del *RYR1*, la miopatía y la MHS. Por lo tanto, si usted tiene colesterol alto, debe informar a su médico acerca de su mutación del *RYR1* para que determine el medicamento más apropiado para usted.

Recursos sobre la MH

La Asociación de Hipertermia Maligna de los Estados Unidos (Malignant Hyperthermia Association of the United States, AHMEU) proporciona información para los pacientes y sus familias: **www.mhaus.org**.

El Registro de Hipertermia Maligna de América del Norte lleva un registro de las personas que han tenido episodios de MH. También proporciona datos e información a los investigadores para que puedan aprender más sobre esta enfermedad. Si ha tenido MH y no está registrado, visite su sitio web en **www.mhreg.org**.

El Grupo Europeo de Hipertermia Maligna apoya la investigación sobre la MH. El grupo también ayuda a concientizar a los pacientes y a las familias: **www.emhg.org**.

Para obtener recursos adicionales, haga clic en la imagen de arriba o visite: **www.ryr1.org/ccg-mh**

Capítulo 5

Los Pulmones/Neumología

Términos que su médico podría usar
Despeje de las vías respiratorias: limpiar el moco y otras sustancias de los pulmones.
Diafragma: el músculo principal para la inhalación.
Cifosis: curvatura anormal de la columna vertebral ("joroba").
PFT: Prueba de la función pulmonar.
Respiración: respiración.
Insuficiencia respiratoria: los músculos respiratorios no pueden inhalar suficiente oxígeno y deshacerse de suficiente dióxido de carbono.
Escoliosis: curvatura lateral anormal de la columna vertebral.
Apnea del sueño: Un trastorno en el que la respiración se "detiene y reinicia" mientras duerme.
Caja torácica: la pared torácica y la parte superior del abdomen en conjunto. La parte ósea de la caja torácica es la caja formada por las costillas.

Todas nuestras células necesitan oxígeno para producir energía. Cuando producen energía, las células producen dióxido de carbono. La respiración introduce el oxígeno a nuestro cuerpo y se deshace del dióxido de carbono.

El ***diafragma*** es el principal músculo de la respiración. Cuando inhalamos, el diafragma se contrae y se mueve hacia abajo, mientras la pared del pecho se expande. Esto hace que entre aire por la boca y la nariz. El aire baja por la tráquea, entra en los pulmones y a pequeños sacos de aire llamados alvéolos. Las paredes de los alvéolos son tan finas que el oxígeno puede traspasarlos para llegar a la sangre. La sangre lleva el oxígeno a todos nuestros órganos y células.

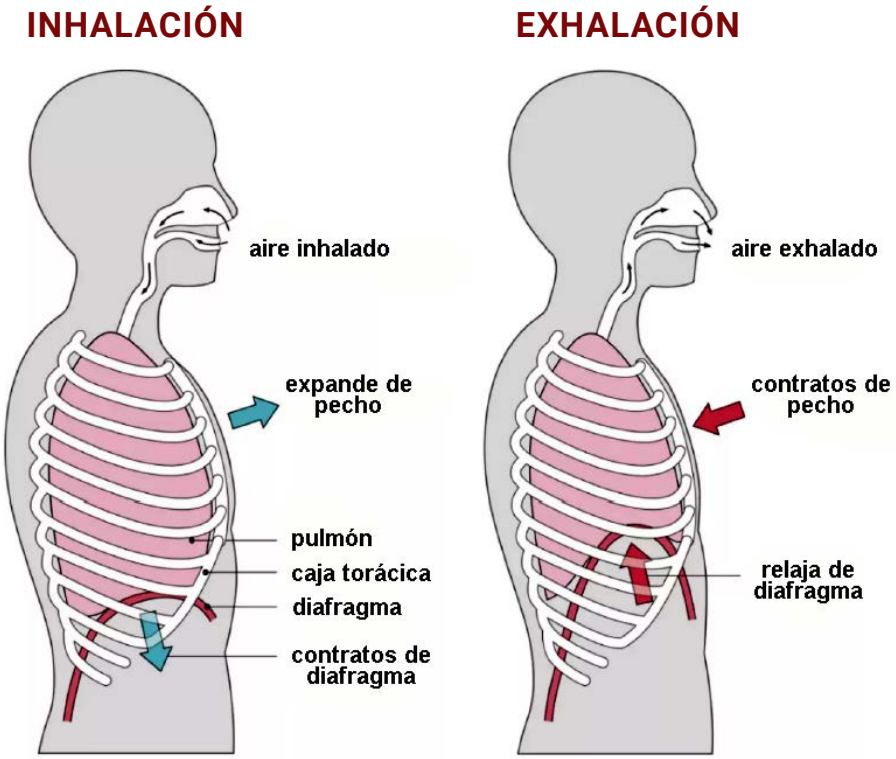


Diagrama esquemático que ilustra la función del diafragma y de la pared torácica durante la inhalación ("respirar hacia adentro") y la exhalación ("respirar hacia afuera").[1]

El dióxido de carbono también puede pasar de la sangre a los alvéolos. Cuando exhalamos, el diafragma se relaja hacia arriba y la pared del pecho se mueve hacia adentro. Al exhalar el aire de los pulmones, el dióxido de carbono abandona el cuerpo. El diafragma nos ayuda a inhalar y los músculos abdominales nos ayudan a exhalar.

La debilidad del diafragma y de los músculos abdominales puede dificultar el despeje de las vías respiratorias, porque se hace difícil inhalar profundamente y exhalar con fuerza y completamente. Cuando una persona se resfría, el hecho de tener los músculos respiratorios débiles puede provocar una neumonía. Eso puede ocasionar una mayor debilidad muscular y a más problemas para despejar las vías respiratorias.

La pared torácica y el abdomen forman la ***caja torácica***. Si la pared torácica está débil, el pecho puede moverse hacia adentro en lugar de hacia afuera durante la inhalación. Eso hace que sea más difícil respirar profundamente. A medida que la pared torácica se debilita y se mueve menos, puede volverse rígida. La rigidez de la pared torácica hace que sea aún más difícil respirar profundamente.

[1]**Fuente:** wetcake/DigitalVisionVectors/Getty Images; se encuentra en Respiración: Definición y tipos. Consultado el 17 feb 2020 en **www.thoughtco.com/respiration-definition-and-types-4132422**

La debilidad en la caja torácica también puede ocasionar la inestabilidad de la columna. Esto puede causar que su columna vertebral se curve, lo que se traduce en una **cifosis** o "encorvamiento" de la espalda. O puede causar que su columna vertebral se curve hacia los lados, lo que se traduce en una **escoliosis**. Esto puede restringir el movimiento de la pared torácica durante la respiración, lo que dificulta la inhalación profunda y produce un menor volumen pulmonar.

Juntos, estos problemas pueden provocar una situación en la que los músculos respiratorios no funcionan lo suficientemente bien como para introducir oxígeno y deshacerse del dióxido de carbono. Esto se denomina ***insuficiencia respiratoria***.

TIPOS DE RYR-1-RD: CARACTERÍSTICAS RESPIRATORIAS:

Tipo	Características respiratorias normales
Enfermedad de los cuerpos centrales (CCD)	Generalmente, es suave En casos graves, la persona necesita ayuda para respirar
Enfermedad multiminicore (Multi-minicore disease, MmD)	Grave, puede ser de vida o muerte en algunos casos
Miopatía centronuclear (Centronuclear myopathy, CNM)	Los problemas respiratorios oscilan de leves a graves
Miopatía congénita por desproporción del tipo de fibra (CFTD)	Algunos casos son graves desde el nacimiento, con insuficiencia respiratoria Otros casos pueden necesitar apoyo respiratorio por la noche

Las RYR-1-RD y la respiración

Como sucede con otros síntomas, los efectos de las RYR-1-RD en la respiración varían en gravedad. Algunas personas con una RYR-1-RD pueden no tener problemas. Algunos pueden tener problemas leves, pero necesitan ayuda para respirar cuando duermen o cuando están enfermos. En casos graves, una persona con una RYR-1-RD puede necesitar un ventilador para ayudarla a respirar.

Si usted o su hijo tienen una RYR-1-RD, los médicos suelen comprobar la respiración con regularidad. En el caso de mutaciones del *RYR1* de bajo riesgo o de enfermedades leves, esto puede ocurrir una vez al año. Para las personas con mutación(es) del *RYR1* de alto riesgo o con una enfermedad más grave, puede ocurrir cada seis meses. Para los pacientes de cinco años en adelante, ***la prueba de la función pulmonar (PFT)*** es una forma de que el neumólogo evalúe la presencia, el tipo y la gravedad de los problemas respiratorios que la persona tiene. También se le puede pedir que se realice un "estudio del sueño", en el que los médicos evalúan su respiración mientras duerme. Un estudio del sueño mide la eficacia de la inhalación de oxígeno y la exhalación de dióxido de carbono, y si tiene apnea obstructiva del sueño (obstrucción temporal o completa de la respiración durante el sueño) o insuficiencia respiratoria (incapacidad de inhalar suficiente oxígeno y exhalar suficiente dióxido de carbono).

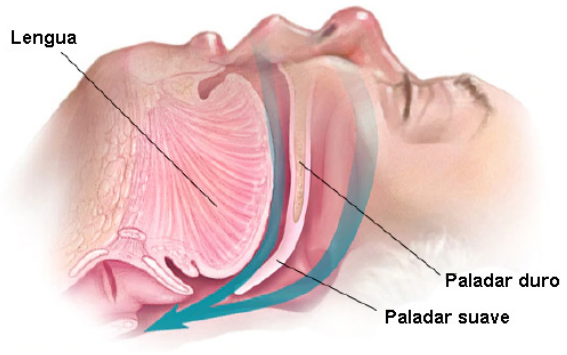
¿Qué es la apnea obstructiva del sueño?

La apnea obstructiva del sueño es un trastorno en el que la respiración "se detiene y reinicia" porque la vía respiratoria superior está obstruida. Con la apnea obstructiva del sueño, los músculos de la garganta pueden relajarse demasiado y hacer que las vías respiratorias superiores se estrechen o se cierren. Cuando eso sucede, es difícil o imposible inhalar. Cuando esto sucede, el oxígeno en su sangre puede disminuir y bajar su nivel. Puede que usted ronque, se ahogue o jadee. Eso puede ocurrir de 5 a 30 veces en una hora. El cerebro lo percibe y lo despierta brevemente para que pueda reabrir sus vías respiratorias. Eso significa que no puede llegar a las fases profundas y tranquilas del sueño.

Entre los síntomas de la apnea del sueño se incluyen:

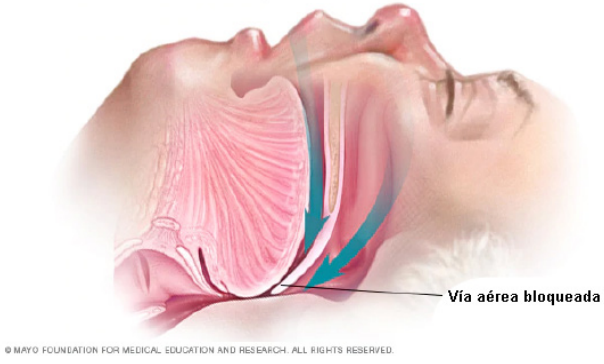
- Ronquidos fuertes
- Episodios en los que deja de respirar mientras duerme.
- Boca seca al despertar
- Dolor de cabeza matutino
- Problemas para permanecer dormido
- Somnolencia diurna
- Problemas de atención
- Irritabilidad

A. RESPIRACIÓN NORMAL DURANTE EL SUEÑO



A. En circunstancias normales, las vías respiratorias (flechas curvas y azules) en la parte posterior de la boca y la garganta permanecen abiertas durante el sueño. Esto permite un flujo suficiente de oxígeno a los pulmones y al torrente sanguíneo.

B. APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO



B. En la apnea obstructiva del sueño, los músculos de la parte posterior de la boca y la garganta se relajan hasta el punto que las vías respiratorias (flechas curvas y azules) se obstruyen. Esto evita un flujo suficiente de oxígeno a los pulmones. Esto, finalmente, provoca niveles más bajos de oxígeno en el torrente sanguíneo.

Fuente: La Fundación Mayo para la Educación e Investigación Médica. Consultado el 17 feb 2020 en **www.mayoclinic.org/diseases-conditions/sleep-apnea/symptoms-causes/syc-20377631**

¿Qué sucede durante un estudio del sueño?

Un estudio del sueño es un examen que se hace durante la noche. Pernoctará en un hospital o en un centro del sueño. Puede traer los artículos personales que necesite para dormir. Puede usar su propio pijama.

Su médico le pedirá que llegue unas dos horas antes de la hora de acostarse. Irá a una habitación oscura y cómoda para dormir. Antes de que se duerma, un técnico le colocará sensores en la cabeza y el cuerpo. Aún podrá moverse de un lado a otro. Los técnicos podrán ayudarlo si necesitara ir al baño durante la noche.

Mientras duerme, los técnicos monitorearán su sueño. También medirán:

- El movimiento de los ojos
- Los niveles de oxígeno en la sangre
- Los niveles de dióxido de carbono
- El ritmo cardíaco
- Frecuencia respiratoria
- Ronquidos
- Movimientos corporales

Después del estudio, su médico analizará los datos que los técnicos hayan recopilado. Su médico los comentará con usted, ya sea por teléfono o en una consulta de control.

Gestión de las complicaciones respiratorias

No hay un plan de tratamiento estándar para los problemas respiratorios asociados con las RYR-1-RD. El plan dependerá de la gravedad de los síntomas. En la mayoría de los casos, sin embargo, recibirá consejos sobre:

- Vacunas contra la gripe y la neumonía
- Técnicas para ayudar con la tos
- Técnicas para hacer que el moco sea más fácil de eliminar
- Tratamiento de la apnea del sueño

DESPEJE DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS; AYUDAS PARA LA TOS

Hay tres fases en la tos:

- Usted respira profundamente para llenar sus pulmones
- Exhala, pero sus cuerdas vocales se cierran (esto crea presión en su pecho)
- Las cuerdas vocales se abren y usted expulsa un gran flujo de aire que transporta moco y otras partículas

Hay estrategias de ayuda para la tos que pueden ayudarlo a inhalar profundamente, a exhalar o a ambas cosas.

El apilado de aire lo ayudará a inhalar. Con el apilado de aire, se usa una mascarilla sobre la boca y la nariz que le permite inhalar pero no exhalar. El médico le pedirá que inhale para llenar sus pulmones lo máximo posible, inspirando varias veces hasta que no pueda seguir haciéndolo. Luego, le quitará la máscara y usted exhalará todo lo que pueda. Si no puede inhalar eficazmente por sí mismo, podrá usar un dispositivo para ayudarlo a hacerlo profundamente.

La asistencia mecánica lo ayudará a exhalar. Para la asistencia mecánica, deberá acostarse. Una persona colocará sus manos en su pecho o abdomen y empujará hacia abajo mientras usted exhala. *La persona que lo ayude a exhalar tiene que estar entrenada para hacerlo correctamente.*

Usted puede combinar el apilado de aire con la asistencia mecánica empujando con fuerza sobre el pecho y el abdomen para ayudar a exhalar con fuerza.

Muchas personas con RYR-1-RD usan una **máquina** Cough Assist®. Esta máquina simula la tos. Se puede configurar para que lo ayude a inhalar, a exhalar o a ambas cosas. Puede usar la máquina Cough Assist® tantas veces como necesite. Generalmente, las personas con RYR-1-RD usan la máquina Cough Assist® dos veces al día cuando están bien. Si se enferma, puede usarla cada hora o con más frecuencia.

DESPEJE DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS; MOVILIZACIÓN DEL MOCO

La movilización del moco hace sea más fácil expulsarlo al toser. Este paso solo no despejará sus vías respiratorias. Tiene que hacerlo junto con la tos o con la máquina Cough Assist®. Para movilizar el moco, puede:

- Usar un dispositivo que haga vibrar su pecho, esto sacude la mucosidad y hace que sea más fácil de eliminar.
- Tomar medicamentos (bajo la supervisión de un médico):
  - Para el moco que es demasiado espeso, puede tomar una solución salina concentrada o un medicamento llamado Pulmozyme® (dornasa)
  - Si tiene demasiada saliva, puede tomar medicamentos para disminuirla
  - Para las alergias, puede tomar antihistamínicos
  - Para el reflujo gastroesofágico ("acidez"), puede tomar antiácidos

VENTILACIÓN

Las personas con RYR-1-RD a menudo reciben asistencia respiratoria con una máquina para presión positiva en las vías respiratorias ("Bilevel Positive Airway Pressure, BiPAP") o de presión positiva continua en las vías respiratorias CPAP ("Continuous Positive Airway Pressure, CPAP") mientras duermen. La máquina de BiPAP proporciona alta presión mientras se inhala y baja presión mientras se exhala y ayuda a inhalar más profundamente para tratar la insuficiencia respiratoria. Esto difiere de una máquina CPAP, que proporciona presión continuamente para mantener abiertas las vías respiratorias superiores cuando se tiene apnea obstructiva del sueño; esto no ayuda a respirar más profundamente si se tiene una insuficiencia respiratoria.

Para problemas más graves, como la insuficiencia respiratoria, necesitaría un ventilador. Este puede venir con una mascarilla nasal, una mascarilla facial o tapones nasales. Puede usar una mascarilla nasal o facial por la noche mientras duerme, y luego, una boquilla durante el día. Mientras duerme, puede que necesite una correa de barbilla para evitar que se le abra la boca. De lo contrario, el aire se filtrará y el ventilador no le dará el apoyo que necesita.

En casos muy graves, si la ventilación con BiPAP no funciona, podría necesitar un tubo de respiración que permita la ventilación invasiva. Cuando esto sucede durante una infección u otra enfermedad, la expectativa es que el tubo de respiración sea retirado eventualmente y que usted regrese al nivel de soporte respiratorio que estaba usando antes de enfermarse. Si necesita un ventilador a través de un tubo de respiración durante mucho tiempo, puede recomendarse una traqueotomía, en la que se hace una abertura en la tráquea ("tráquea"). Pero eso solo debe hacerse con una clara comprensión de por qué es necesario y después de que se hayan considerado todas las demás opciones.

Unos comentarios sobre la enfermedad

Recuerden que las RYR-1-RD pueden debilitar los músculos respiratorios. Eso significa que incluso una infección respiratoria leve, como un resfriado, puede conducir a graves problemas respiratorios. Las infecciones virales también pueden conducir a infecciones bacterianas que pueden poner en peligro la vida. Cuando usted se enferme, su médico revisará si tiene neumonía, bajo nivel de oxígeno en la sangre o altos niveles de dióxido de carbono. Su médico también podría recetarle un antibiótico para prevenir o tratar las infecciones bacterianas.

Si necesita ser hospitalizado, es importante tener un plan para obtener ayuda para respirar antes de que necesitarlo. Si se va a someter a una cirugía, los médicos pueden tomar precauciones para ayudarle a respirar antes y después de la cirugía.

Para obtener recursos adicionales, haga clic en la imagen de arriba o visite:
www.ryr1.org/ccg-pulmonology

Capítulo 6

Los huesos y las articulaciones/ Ortopedia

Términos que su médico podría usar

Contractura: articulaciones fijas o rígidas sin un rango completo de movimiento

Contractura en flexión: una articulación que está trabada en una posición flexionada o doblada

Meta funcional: una actividad que quiera hacer

Limitación funcional: una actividad que no puede hacer

Dislocación de la cadera: el hueso de la cadera está fuera de su articulación

Discapacidad: un problema con la función y la estructura del cuerpo

Cifosis: curvatura anormal de la columna vertebral ("joroba").

Lordosis: curvatura hacia adentro de la zona inferior de la columna vertebral ("espalda arqueada")

Restricción: la incapacidad de realizar una actividad

Escoliosis: curvatura lateral anormal de la columna vertebral

Toma de decisiones compartida: un proceso en el que los médicos y los pacientes trabajan juntos para tomar decisiones sobre la atención médica

Síndrome de insuficiencia torácica: una condición en la que la pared torácica no soporta la función pulmonar

Gestión de las complicaciones ortopédicas: El panorama general

Su equipo de atención multidisciplinaria probablemente incluya un especialista en ortopedia. Los especialistas en ortopedia son expertos en los huesos, las articulaciones y los músculos. Como todos los demás en su equipo de atención, el especialista ortopédico mira el paciente como un todo. Toda persona con una RYR-1-RD es única, así que la atención que reciba será única.

En el mundo de la ortopedia, los especialistas quieren saber:

- ¿Quién es usted? ¿Cuál es su diagnóstico y cuál es su mutación?
- ¿Cómo ha progresado su enfermedad?
- ¿Qué tipo de actividades quiere hacer?
- ¿Qué tipo de actividades no puede hacer?

Los pacientes, las familias y los especialistas ortopédicos trabajan juntos para tomar decisiones. Los especialistas en ortopedia hablan sobre los problemas clínicos y las formas de abordarlos. Los pacientes y las familias hablan de cómo les afecta la enfermedad y de lo que quieren conseguir. Juntos, los pacientes, las familias y los especialistas ortopédicos establecen una ***meta funcional***razonable. Es decir, toman una decisión realista sobre una actividad que el paciente quiere lograr. Una vez que han establecido una meta funcional, el especialista ortopédico puede recomendar tratamientos. Trabajando en conjunto deciden juntos un plan. En ***la toma de decisiones compartida***, las preferencias y valores del paciente son tan importantes como la experiencia del especialista. Recuerde, cada persona con una RYR-1-RD es única. Por lo tanto, lo que le sirve a una persona puede no servirle a otra.

Establecer metas funcionales

Cuando usted y su especialista ortopédico establecen una meta funcional, usted establece una meta para una actividad que le gustaría realizar. La meta depende de:

- La discapacidad o los problemas en la estructura del cuerpo y la forma en que funciona
- La restricción o las cosas que no puede hacer
- Qué quiere hacer
- Hasta qué punto la discapacidad y la restricción le afectan
- Lo que es realista

Establecer metas funcionales (continuación)

Para algunas personas con una RYR-1-RD, la meta podría ser algo como: "Quiero hacer deporte". Para otros, la meta podría ser: "Quiero ser capaz de sentarme o estar de pie". Para otros, la meta podría ser: "Quiero vestirme sin ayuda".

Pasos generales en la salud ortopédica

En general, la salud ortopédica se centrará en los siguientes aspectos:

- Salud ósea: Su equipo de atención médica puede recomendar suplementos diarios de vitamina D. Es posible que comprueben sus niveles de vitamina D cada año. El equipo también puede recomendarle que ingiera el nivel diario recomendado de calcio, ya sea a través de suplementos o de su dieta.
- Densidad ósea: Su equipo puede recomendar escáneres DEXA anuales para cuantificar la densidad ósea. En algunos casos, se pueden administrar medicamentos por vía oral o intravenosa para mejorar la densidad ósea.
- Actividad física: Su equipo puede recomendarle estar de pie. También pueden recomendarle ejercicios regulares de fuerza y resistencia. También pueden indicarle hacer ejercicios de estiramiento para ayudar con su rango de movimiento. Encontrar actividades divertidas le puede ayudar a mantenerte activo.
- Tecnología: Es posible que necesite dispositivos como aparatos ortopédicos, bipedestadores, sillas de ruedas o aparatos ortopédicos para ayudarlo a pararse y moverse.
- Manejo del dolor.
- Prevenir las deformaciones óseas o corregirlas, si es necesario.

Características ortopédicas comunes de las RYR-1-RD

Los problemas ortopédicos más comunes entre las personas con RYR-1-RD son:

- Debilidad
- Contracturas
- Dislocaciones de la cadera
- Escoliosis u otras deformaciones de la columna vertebral

El manejo de las contracturas y las dislocaciones de cadera puede ser complejo. Las decisiones para tratarlos dependen de sus restricciones, sus metas y otros problemas médicos que pueda tener.

El tratamiento de la escoliosis y de otras deformaciones de la columna vertebral depende de una amplia gama de factores, como se analiza a continuación.

TIPOS DE RYR-1-RD: CARACTERÍSTICAS ORTOPÉDICAS

Tipo	Características ortopédicas comunes
Enfermedad de los cuerpos centrales (CCD)	**Escoliosis**, dislocación de cadera al nacer, contracturas leves
Enfermedad multiminicore (MmD)	**Escoliosis** progresiva
Miopatía centronuclear (CNM)	**Escoliosis**
Miopatía congénita por desproporción del tipo de fibra (CFTD)	Dislocación de cadera, contracturas, deformidades del pie, **escoliosis**, **lordosis**

CONTRACTURA

La contractura significa que una articulación no tiene todo su rango de movimiento, por lo que está fija o rígida. En la mayoría de los casos, es una ***contractura en flexión***. Eso significa que la articulación está trabada en una posición flexionada o doblada, y no puede enderezarse.

Una contractura puede tener varias causas:

- El músculo es demasiado débil o demasiado corto
- El músculo ha sido reemplazado por tejido conectivo rígido
- Hay problemas con una cápsula articular

Los especialistas ortopédicos necesitan determinar la causa precisa de la contractura antes de poder determinar la mejor manera de tratarla o manejarla.

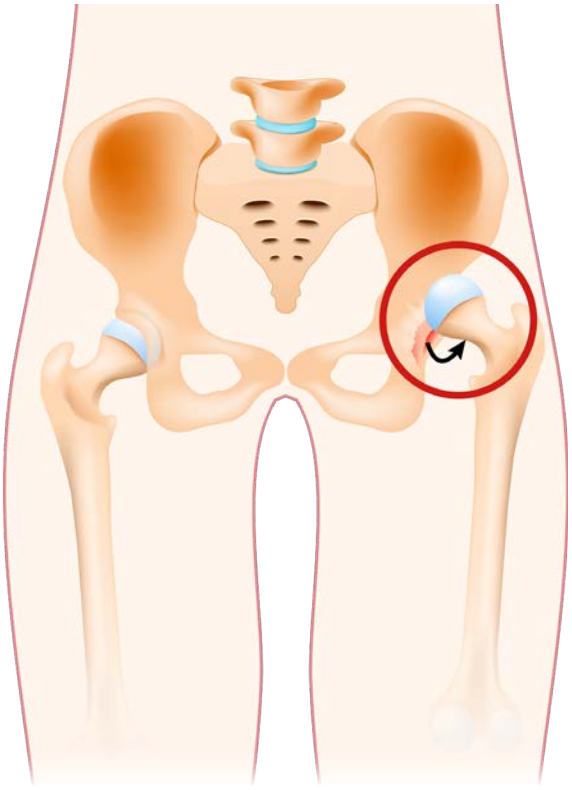
Los métodos proactivos o **preventivos** tienen como objetivo evitar que la contractura ocurra desde un principio. Entre estos métodos se incluyen:

- El posicionamiento: Ajuste del posicionamiento habitual de la articulación
- La fisioterapia: Actividades que lo ayudarán a mantener el rango normal de movimiento
- Ortopedia: Férulas o dispositivos para mantener la articulación en su lugar

Si estos métodos no funcionan, el especialista ortopédico podría recomendar una cirugía para restaurar el rango de movimiento de la articulación. En algunos tipos de cirugía, en la que el especialista ortopédico alarga el músculo, existe el riesgo de que el paciente pierda la función del mismo. En todas las cirugías, existe el riesgo de que la contractura vuelva a aparecer. En la mayoría de los casos, es importante que la persona se ponga en movimiento lo antes posible después de la cirugía. Los especialistas ortopédicos también podrían recomendar férulas u otros dispositivos para mantener lo que se ha recuperado de la cirugía. Para más información sobre la cirugía y el riesgo de hipertermia maligna (MH) para pacientes con una RYR-1-RD, **consulte el capítulo 4: "La hipertermia maligna (MH)."**

DISLOCACIONES DE CADERA

La dislocación de la cadera significa que el hueso de la cadera (fémur) está fuera de su articulación o de su cavidad. No hay reglas estándar para el tratamiento de las dislocaciones de cadera en personas con enfermedades neuromusculares. El tratamiento depende de:

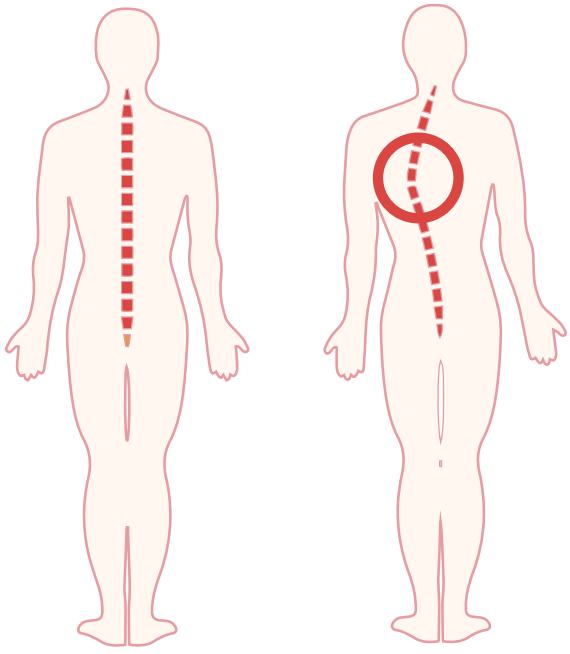


- La edad del paciente
- Si hay suficiente control y fuerza muscular para apoyar la cadera
- Si la dislocación afecta uno o ambos lados
- Si la dislocación afecta la función de la persona
- Si la persona tiene síntomas, como dolor

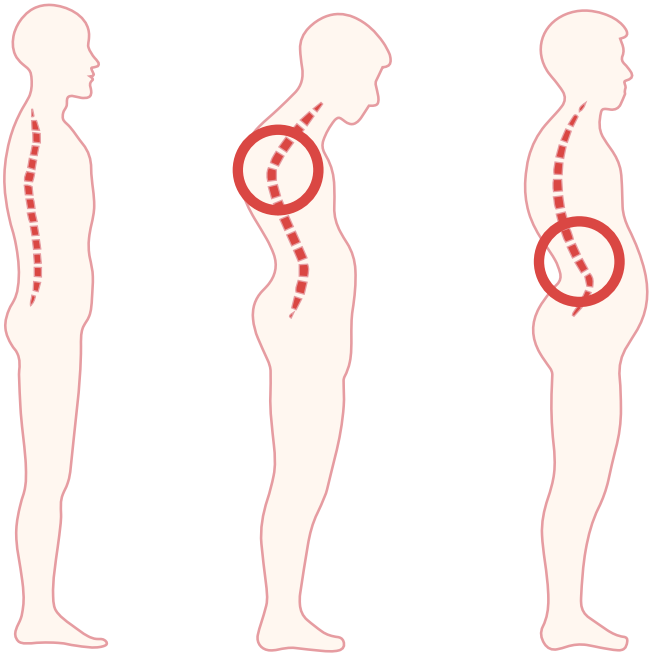
En el caso de los bebés con dislocaciones de cadera, el tratamiento puede comenzar con un arnés de Pavlik (o un dispositivo de ferulización similar). Si eso no resuelve la dislocación, los especialistas considerarán la cirugía. No existe una norma para los niños mayores que tienen dislocaciones de cadera sin que haya dolor. En estos casos, los especialistas ortopédicos suelen optar por no operar a menos que la dislocación sea grave y haya dolor. En la mayoría de los casos, la dislocación de cadera no interfiere con la capacidad de la persona para caminar.

ESCOLIOSIS/DEFORMIDADES DE LA COLUMNA VERTEBRAL

La escoliosis es una desviación lateral de la columna vertebral. ***La cifosis*** significa que la columna vertebral se curva demasiado hacia atrás ("joroba"). ***La lordosis*** significa que la columna vertebral se curva demasiado hacia adelante ("espalda arqueada").



Normal **Escoliosis**



Normal **Cifosis** **Lordosis**

Estas deformidades pueden causar que la pared del pecho se vuelva demasiado estrecha. También pueden interferir con los pulmones y el diafragma. Las deformaciones de la columna vertebral también pueden interferir con:

- El equilibrio de la persona
- La capacidad de una persona para usar sus brazos
- Cuán fácil se hace cuidar de la persona
- La calidad de vida de una persona
- La expectativa de vida

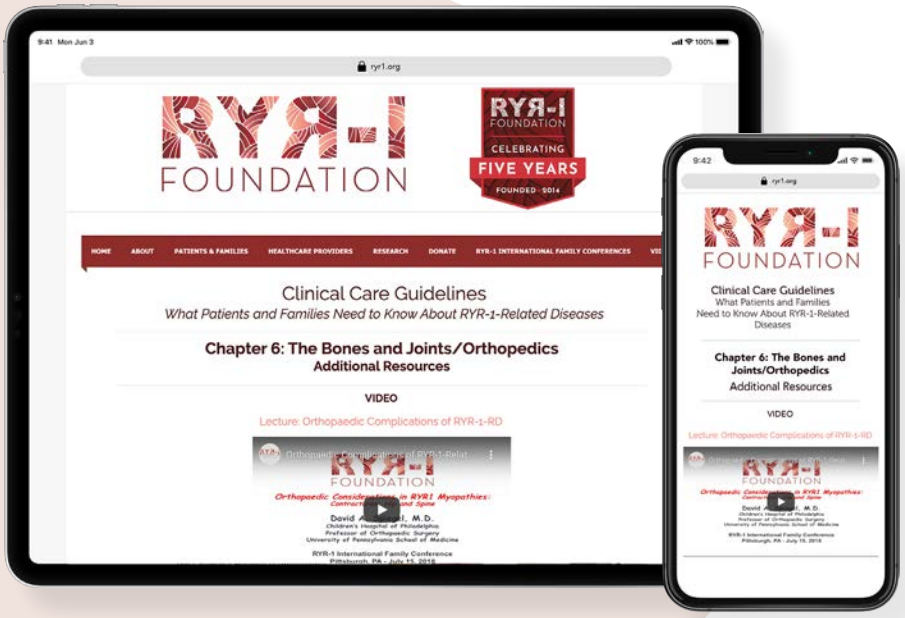
Las posibilidades de que una deformación de la columna vertebral empeore dependen de:

- La edad de la persona
- El tipo de curvatura
- La gravedad de la curvatura

Los especialistas ortopédicos usan la "espera vigilante" para manejar las pequeñas curvaturas de la columna vertebral que no parece que vayan a empeorar. Examinan la columna vertebral de la persona en cada consulta y le toman una radiografía ("rayos X") aproximadamente una vez al año. También pueden probar un aparato ortopédico suave o una silla de ruedas para mantener la columna vertebral en posición.

La cirugía es a menudo la mejor manera de manejar una curvatura que está empeorando. Sin embargo, esta puede hacer más daño que bien en pacientes más jóvenes, porque podría interferir con la función pulmonar. ***El síndrome de insuficiencia torácica*** es una condición en la que el pecho no puede soportar la respiración o el crecimiento de los pulmones. Esto también es preocupante porque las enfermedades neuromusculares, como las RYR-1-RD, también pueden interferir con la respiración, debido a la debilidad de los músculos de la misma (**consulte el capítulo 5: "Los Pulmones/Neumología"**). En el caso de que fuera necesaria, los cirujanos ortopédicos se asegurarán de que tanto los pulmones como la pared torácica se hayan desarrollado lo suficiente. Los pulmones crecerán en tamaño y añadirán nuevos espacios de aire llamados alvéolos, a través de los cuales el oxígeno entra en la sangre y el dióxido de carbono sale, hasta los 18 años de edad.

Para los pacientes más jóvenes, los cirujanos pueden usar varillas de crecimiento, que actúan como una soporte interno. Estas varillas no interfieren con el crecimiento del niño. Si la deformidad de la columna vertebral comienza a una edad más avanzada o cuando la persona es mayor, los cirujanos pueden realizar una fusión espinal, que hace que los pequeños huesos de la columna vertebral crezcan juntos. Como siempre, cada paciente es único y las decisiones relativas a la reparación quirúrgica de la escoliosis deben tomarse tras una estrecha consulta entre el especialista ortopédico y el paciente.



Para obtener recursos adicionales, haga clic en la imagen de arriba o visite:
www.ryr1.org/ccg-orthopedics

Capítulo 7

Comer, deglutir y hablar

Términos que su médico podría usar

Aspirar: inhalar objetos/sustancias extrañas (por ejemplo, alimentos y líquidos) a las vías respiratorias a través de las cuerdas vocales ("pliegues vocales»).

Comunicación Aumentativa y Alternativa (Augmentative and Alternative Communication, CAA): abarca una amplia gama de métodos de comunicación no verbal, desde el lenguaje de signos y tableros de imágenes hasta aplicaciones para dispositivos móviles y dispositivos de alta tecnología destinados a generar voz (Speech-generating Devices, SGD).

Afectación bulbar: problemas para masticar, deglutir y hablar debido a la debilidad de los músculos bulbares.

Músculos bulbares: los músculos de la cara, la boca y la garganta.

Disartria: mala pronunciación o lentitud en el habla lo que puede dificultar la comprensión.

Gastroenterólogo: un médico que se especializa en el estómago y los intestinos.

Nutricionista: un experto en alimentos y nutrición.

Terapeuta ocupacional (OT): un experto que le ayuda a mejorar y mantener las habilidades para la vida diaria.

Penetración: cuando el alimento o el líquido entra en las vías respiratorias pero no pasa a través de las cuerdas vocales.

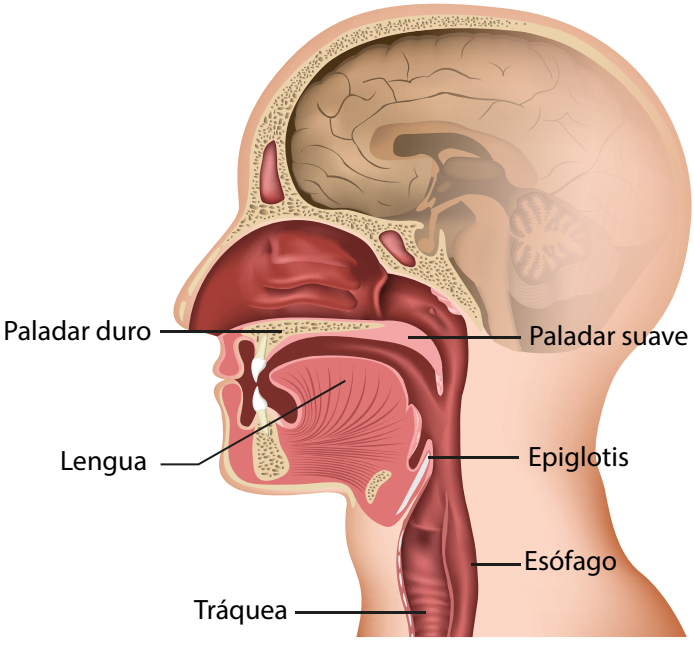
Neumólogo: un médico que se especializa en los pulmones.

Respiratorio: relacionado con la respiración o los pulmones.

Patólogo del habla y del lenguaje (SLP) un experto que evalúa, diagnostica y trata los problemas de comunicación y de deglución.

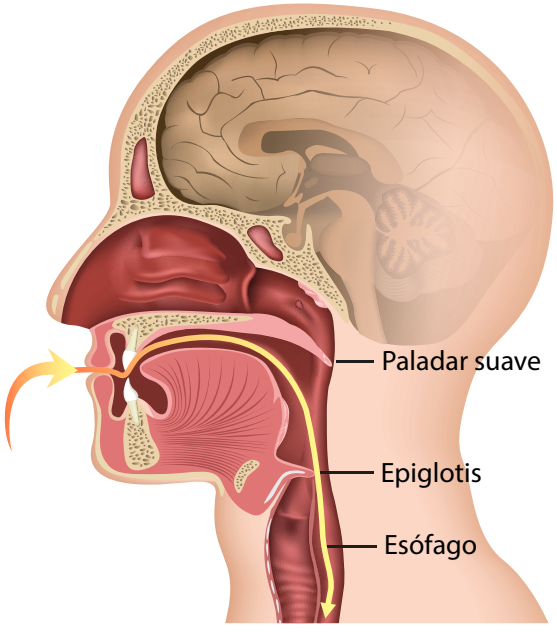
Los ***músculos bulbares*** son los músculos de la cara, la boca y la garganta. Los de la boca y la mandíbula le ayudan a masticar la comida. Cuando traga, los músculos de la boca y la garganta empujan la comida hacia un tubo largo llamado esófago. Desde allí, la comida va al estómago para ser digerida. Los músculos de la garganta también impiden que el alimento baje por la tráquea y llegue a los pulmones. Hasta 26 músculos trabajan juntos para que usted mastique y trague correctamente.

A. ANATOMÍA DE BOCA Y MEJILLAS



A. Diagrama esquemático que muestra la anatomía de la boca y la garganta.

B. INGESTIÓN



B. Durante la ingestión, los músculos de la cara, boca y garganta dirigen la comida (flecha amarilla) hacia el esófago y fuera de la tráquea. Si hay debilidad muscular de la cara, la boca y/o la garganta, este proceso de deglución puede verse afectado, lo que puede dar lugar a que los alimentos o los líquidos entren en la nariz o la tráquea.

También necesita sus músculos faciales y bulbares para hablar. Cuando habla, los músculos de su cara (mandíbula, lengua y labios) trabajan en conjunto para formar palabras. El diafragma, los pulmones y la caja de la voz (la laringe) trabajan conjuntamente para producir sonido.

La debilidad de los músculos faciales y bulbares relacionada con el RYR-1 puede provocar problemas para comer, deglutir y hablar. Los médicos llaman a esto ***afectación bulbar***. Al igual que otros síntomas de las RYR-1-RD, el deterioro bulbar difiere según el subtipo y la gravedad de la enfermedad. En general, las mutaciones **autosómicas dominantes** *del RYR1* tienden a asociarse con síntomas más leves. Las mutaciones **autosómicas recesivas** *del RYR1* tienden a asociarse con síntomas más comunes y graves.

TIPOS DE RYR-1-RD: DETERIORO BULBAR Y OTRAS CARACTERÍSTICAS

Tipo	Deterioro bulbar y otras características
Enfermedad de los cuerpos centrales (CCD)	En casos graves
Enfermedad multiminicore (MmD)	Común
Miopatía centronuclear (CNM)	El arco alto del paladar
Miopatía congénita por desproporción del tipo de fibra (CFTD)	El arco alto del paladar Dientes apiñados Las dificultades para deglutir aparecen en alrededor del 30% de las personas con CFTD

Gestión de los problemas de alimentación y deglución

Las personas con problemas para masticar y deglutir tienden a:

- Babear
- Tardar más al comer
- Aspirar alimentos u otros objetos extraños por las vías respiratorias (aspirar)

Estos problemas pueden traducirse en un crecimiento deficiente, reflujo ácido e infecciones respiratorias frecuentes. Al mismo tiempo, el aumento de peso también puede ser un problema, porque la debilidad de otros músculos relacionada con el RYR-1 puede provocar problemas de movimiento. Por lo tanto, los médicos deben prestar atención a la nutrición y a la alimentación tanto como a los movimientos, la columna vertebral y la respiración.

Como en otros aspectos de su atención, un equipo multidisciplinario ayudará con los problemas de alimentación y del habla. El equipo puede incluir los siguientes tipos de especialistas:

- ***Nutricionista*** o Dietista: Este especialista hablará con usted sobre las calorías y nutrientes que usted o su hijo consumen para asegurarse de que se cumplen las necesidades nutricionales. Si es posible, esto debería ocurrir en cada visita a la clínica.

- Un especialista que hará una evaluación de la alimentación (por lo general, un patólogo del habla y del lenguaje especializado en la alimentación y la deglución). La evaluación puede incluir un examen de:
  - La parte interior de la boca
  - La fuerza, la velocidad y el rango de movimiento de los músculos dentro y alrededor de la boca
  - La forma en que usted o su hijo consumen alimentos y líquidos
- ***Neumólogo:*** este especialista controlará su sistema respiratorio y su respiración. El neumólogo podría hacerle una radiografía de tórax ("rayos X") para ver si los problemas de masticación y deglución afectan los pulmones.
- ***Patólogo del habla y del lenguaje (SLP)*** y/o ***terapeuta ocupacional (OT):*** estos especialistas evalúan si usted tiene problemas para deglutir (disfagia) diversos alimentos y líquidos y lo ayudarán a determinar el curso del tratamiento. Podrían hacer un estudio de deglución de bario modificado (Modified Barium Swallow Study, MBSS) si existe la preocupación de que la comida y el líquido entren a las vías respiratorias (aspiración). Un MBSS es una prueba en la que se toman videos de rayos X ("fluoroscopia") mientras el paciente come y bebe alimentos de diversa consistencia. Esto permite al SLP o al OT determinar el riesgo de aspiración y qué tipo de alimentos son seguros de consumir.
- ***Gastroenterólogo(GI):*** este especialista podría hacer un estudio de la deglución o utilizar una cámara ("endoscopio") para evaluar el tracto gastrointestinal (GI) superior (es decir, el esófago, el estómago y una porción del intestino delgado).

¿CÓMO SE GESTIONAN ESTOS PROBLEMAS?

Si un bebé con una RYR-1-RD tiene problemas para alimentarse, el equipo clínico podría sugerirle:

- Ajustar la posición del bebé
- Hacer la fórmula o la leche materna más espesa
- Usar un protector de pezones para ayudar al bebé a agarrarlo
- Conseguir biberones y tetinas especiales

En el caso de niños mayores, el equipo de atención debe controlar la nutrición. Deberían comprobar la estatura y el crecimiento del niño. Un terapeuta también puede ayudar a los niños a sentir el sabor, la temperatura y la textura de los alimentos, para que no tengan miedo de comer. Si el niño no puede ingerir las calorías que necesita a través de su dieta, el médico puede recomendarle una sonda de alimentación.

Para más información, visite:
www.feedingtubeawareness.org/education-materials/

Los médicos también deben medir el calcio y la vitamina D en usted o en su hijo, aproximadamente una vez al año.

- ***Reflujo ácido:*** los síntomas del reflujo ácido incluyen dolor de pecho o estómago (una sensación de ardor), vómitos/esputos, infecciones respiratorias frecuentes o aspiración. Los medicamentos orales y las modificaciones de la dieta pueden ayudar a controlar el reflujo ácido.
- ***Estreñimiento o retraso en el vaciado del estómago:*** Asegúrese de que el individuo ingiera suficientes líquidos. Los ablandadores de heces o laxantes también pueden ayudar. Su equipo podría aconsejarle sobre cómo posicionarse usted o su hijo mientras comen.
- ***Babeo:*** La debilidad muscular alrededor de la cara y la boca puede dificultar el cierre de la boca o la deglución de la saliva. Su equipo podría sugerir la succión para ayudar con el babeo, la terapia de un patólogo del habla y del lenguaje o de un terapeuta ocupacional para ayudar a los niños a controlar, reducir o eliminar su babeo.

Cuidado bucal y dental

Algunas personas con RYR-1-RD pueden tener deformidades faciales o la alineación entre sus dientes superiores e inferiores puede ser anormal. Esto puede dar lugar a una mala higiene bucal.

Los adolescentes y los adultos deben acudir al dentista con regularidad. Los padres deben cepillar los dientes de sus hijos dos veces al día una vez que aparezca el primer diente. Un dentista puede ayudar si el niño es muy sensible al cepillado. Los niños deben acudir a un dentista pediátrico cuando cumplen un año. Los niños con RYR-1-RD pueden necesitar ver a un ortodoncista para evaluar los problemas de alineación dental.

El habla y la comunicación

Para algunas personas con una RYR-1-RD, puede ser difícil hablar debido a:

- La debilidad en los músculos de la boca (labios, lengua, paladar)
- Una voz débil
- Los problemas para controlar la respiración
- Las anomalías estructurales de la boca

Para algunas personas con una RYR-1-RD, su debilidad muscular provoca que salga demasiado aire por la nariz durante el habla. El sonido del aire que se filtra por la nariz durante el habla tiene un efecto característico en la calidad del habla y se denomina "hipernasalidad". Otros con RYR-1-RD pueden tener problemas de dificultad o lentitud en el habla (***disartria***).

Un patólogo del habla y del lenguaje puede ayudar con estos problemas. Estos profesionales pueden ayudarle a aprender a controlar su respiración y a hablar con claridad. Si el problema es más grave, otras herramientas de comunicación podrían ayudar, incluyendo ***la Comunicación Aumentativa y Alternativa (AAC)***. El patólogo del habla y del lenguaje puede enseñarle el lenguaje de señas, gestos, la escritura o puede usar un dispositivo o tablero de comunicación para ayudar con la comunicación para ayudar a preservar su voz.

Capítulo 8

Consideraciones para la escuela

Términos que su proveedor podría usar

Adaptaciones: un cambio en la forma en que un estudiante aprende el material.

FAPE: Educación pública gratuita y adecuada (Free and Appropriate Public Education)

GEP: Plan de Educación General (General Education Plan)

IDEA: Ley de Educación para Individuos con Discapacidad (Individuals with Disabilities Education Act)

IEP: Programa de Educación Individualizada (Individualized Education Program)

LRE: Entorno menos restrictivo (Least Restrictive Environment)

Modificaciones: un cambio en lo que se le enseña a un estudiante o se espera que aprenda.

SDI: Instrucción especialmente diseñada (Specially Designed Instruction)

Plan 504: Plan de acción de cómo la escuela apoyará a un estudiante con una discapacidad y eliminará las barreras al aprendizaje; esto difiere de un IEP en que no proporciona un SDI para satisfacer las necesidades de aprendizaje únicas de un niño.

LEY DE EDUCACIÓN PARA PERSONAS CON DISCAPACIDAD (IDEA)

La ***Ley de Educación para Personas con Discapacidad (IDEA)*** exige que las escuelas públicas ofrezcan educación especial y servicios relacionados a los estudiantes elegibles. La IDEA incluye el requisito del programa para "Localizar Niños" (Child Find) en el que todos los distritos escolares deben identificar, localizar y evaluar a todos los niños con una discapacidad conocida o sospechada para determinar la necesidad de servicios. El mandato "Child Find" cubre a todos los niños sin importar a qué escuela asisten e incluye:

- Los niños desde el nacimiento hasta los 21 años de edad
- Los niños que asisten a escuelas públicas, privadas, parroquiales o de cualquier otra naturaleza
- Los niños sin hogar o sin residencia permanente
- Los niños migrantes
- Los niños bajo la tutela del estado

Los distritos escolares deben identificar a todos los niños con alguna discapacidad. Generalmente utilizan un proceso de selección general para buscarlos En el caso de los que aún no están en la escuela, pueden ser remitidos por un hospital, un médico u otro organismo que les preste asistencia. Los padres pueden pedir ayuda en cualquier momento. Las escuelas suelen hacer un llamamiento general a las familias de la comunidad para que lleven a sus hijos para que se sometan a exámenes de la vista, audición, habla y lenguaje, así como de habilidades socio-emocionales una o dos veces al año. Una vez que el niño esté en la escuela, los exámenes universales, los informes de los maestros y de los padres son la forma en que las escuelas se enteran de los niños con discapacidad. Si la escuela identifica a un niño que está en riesgo, se realizarán más exámenes o una evaluación formal.

La elegibilidad se determina después de que el equipo multidisciplinario de la escuela haya realizado una evaluación psico-educativa completa. Los padres son parte de la revisión. Para tener derecho a la educación especial, el rendimiento escolar del niño debe estar "afectado negativamente" por la discapacidad. Tengan en cuenta que solo porque un niño sea identificado con un trastorno, eso no lo califica automáticamente para una "discapacidad" educativa. Un niño es elegible para recibir "educación especial" solo después de que el equipo de la escuela determine que el trastorno del niño perjudica su rendimiento educativo; el "rendimiento educativo" se define ampliamente para incluir no solo el rendimiento académico (es decir, las notas), sino también las relaciones sociales y la adaptación. Es importante señalar que un niño sin un trastorno diagnosticado formalmente puede seguir siendo elegible para recibir "educación especial" si hay un impedimento en el "desempeño educativo".

Un padre puede pedir una evaluación de su hijo. Sin embargo, la escuela puede negarse si no hay ningún problema educativo aparente; la escuela debe documentar su decisión por escrito al padre. Si el desacuerdo entre los padres y la escuela en cuanto a la necesidad de educación especial persiste, existe un proceso formal de resolución de disputas que las escuelas y los padres pueden seguir.

Como lo exige la ley IDEA, para que un niño reciba educación especial, su rendimiento escolar debe estar "afectado negativamente" por una discapacidad en una (o más) de las siguientes 13 categorías:

CATEGORÍAS DE DISCAPACIDAD EN LA EDUCACIÓN ESPECIAL CONFORME A LA LEY IDEA

Categoría	Definición
Discapacidad específica del aprendizaje (Specific Learning Disability, SLD)	Afecta la capacidad del niño para leer, escribir, escuchar, hablar, razonar o hacer matemáticas. Incluye (entre otras cosas): • Habilidades básicas de lectura • Comprensión auditiva • Cálculo matemático • Resolución de problemas de matemáticas • Expresión oral • Comprensión lectora • Habilidades de fluidez lectora • Expresión escrita Otros términos que podrían utilizarse son: Dislexia, discalculia, disgrafía.
Otros trastornos de salud (Other Health Impairment, OHI)	Limita la fuerza, la energía o el estado de alerta de un niño. Incluye problemas de salud crónicos o agudos (entre otras cosas): • Asma • Trastorno de déficit de atención • Trastorno de déficit de atención e hiperactividad • Diabetes • Epilepsia • Problema cardíaco • Hemofilia • Envenenamiento por plomo • Leucemia • Anemia de células falciformes • Síndrome de Tourette
Trastorno del espectro autista/Autismo	Discapacidad de desarrollo que afecta la interacción social, la comunicación verbal y la comunicación no verbal. Los problemas suelen aparecer antes de los tres años.

CATEGORÍAS DE DISCAPACIDAD EN LA EDUCACIÓN ESPECIAL CONFORME A LA LEY IDEA (continuación)

Categoría	Definición
Trastorno emocional	Condición que presenta una o más de las siguientes características durante un largo período de tiempo y en un grado marcado. Incluye (entre otras cosas): • La incapacidad para aprender no puede explicarse por factores intelectuales, sensoriales o de salud • Incapacidad para establecer o mantener relaciones satisfactorias con compañeros y maestros • Comportamiento o sentimientos inapropiados en circunstancias normales • Estado de ánimo general de infelicidad o depresión • Tendencia a experimentar síntomas físicos o miedos asociados con problemas escolares o personales
Discapacidad del habla o del lenguaje	Dificultades con el habla o el lenguaje. Incluye (entre otras cosas): • Retraso del lenguaje • Tartamudez
Discapacidad visual, incluyendo la ceguera	Discapacidades visuales que afectan el rendimiento educativo, incluso después de ser corregidas. Incluye (entre otras cosas): • Ceguera • Visión parcial
Sordera	Discapacidades para procesar la información lingüística a través de la audición, con o sin amplificación. Incluye (entre otras cosas): • Incapacidad para oír todos o la mayoría de los sonidos, incluso con un dispositivo auditivo
Sordoceguera	Tanto la pérdida grave de la audición como la de la vista al mismo tiempo; las necesidades del niño no se satisfacen con programas exclusivamente para personas sordas O ciegas.

CATEGORÍAS DE DISCAPACIDAD EN LA EDUCACIÓN ESPECIAL CONFORME A LA LEY IDEA (continuación)

Categoría	Definición
Deterioros ortopédicos* ***aplica más para las RYR-1-RD***	Deterioro de la función o capacidad motora del cuerpo. Incluye (entre otras cosas): • Miopatías congénitas (por ejemplo, las RYR-1-RD) y distrofias (por ejemplo, Duchenne) • Enfermedades adquiridas, como la poliomielitis • Otras: Parálisis cerebral, amputaciones o postraumáticas
Discapacidad intelectual	Este término ya no se conoce como "retraso mental". Reducción significativa del funcionamiento intelectual general, que se presenta simultáneamente con déficits en el comportamiento de adaptación, lo que afecta negativamente el rendimiento educativo del niño. Incluye (entre otras cosas): • Síndrome de Down
Daño cerebral traumático (Traumatic Brain Injury, TBI)	Lesiones cerebrales causadas por una fuerza física externa (por ejemplo, un traumatismo) que provoca una discapacidad funcional, una discapacidad intelectual o una deficiencia psicosocial.
Discapacidades múltiples	Más de una de las afecciones anteriores de forma simultánea (al mismo tiempo).

Especialmente en las categorías anteriores de "Otros problemas de salud" y "deterioros ortopédicos", los niños con una RYR-1-RD pueden calificar para recibir educación especial.

PROGRAMA DE EDUCACIÓN INDIVIDUALIZADA (IEP)

Una vez que un niño es elegible para la educación especial, el siguiente paso es crear un ***Programa de Educación Individualizada (IEP)***. El IEP es un documento legal escrito que asegura que su hijo reciba una ***Educación Pública Gratuita y Apropiada (FAPE)*** en el ***Entorno Menos Restrictivo (LRE)***. Si se determina que un niño es elegible para recibir educación especial (según la definición de la IDEA), tiene derecho a un IEP dentro de los 30 días siguientes a la decisión inicial. Como otros aspectos de la gestión de las RYR-1-RD, el equipo del IEP es multidisciplinario. Los padres siempre son parte del equipo.

¿Quién está en el equipo del IEP?

Las siguientes personas deben estar en su equipo del IEP:

- Uno de los padres o el tutor legal
- El representante de la escuela (por ejemplo, el director, el subdirector, etc.)
- Uno o más maestros de educación general
- Uno o más maestros de educación especial
- Los individuos que puedan interpretar los resultados de la evaluación (por ejemplo, un psicólogo escolar)
- Otros individuos con conocimientos o experiencia necesarios para ayudar a su hijo (por ejemplo, el patólogo del habla y del lenguaje, el terapeuta ocupacional, el fisioterapeuta, la enfermera escolar, etc.)
- El niño (dependiendo de la edad)

Puede invitar a otras personas (defensores, su médico u otros expertos) si lo considera necesario.

Es fundamental que el IEP satisfaga las necesidades individuales de su hijo. Este programa debe ser desarrollado antes de que la escuela provea los servicios y debe ser usado por todos los maestros de su hijo. La ley requiere que el equipo del IEP se reúna al menos una vez al año. Sin embargo, cualquier miembro del equipo, incluyendo los padres, puede solicitar una reunión en cualquier momento.

¿Cuáles son los componentes del IEP?

El IEP debe abordar todas las áreas que se requieren para ayudar al niño a tener éxito, incluyendo el uso de servicios relacionados (por ejemplo, asesoramiento, apoyo a los padres y transporte, etc.) para que el niño cumpla con sus metas educativas. El IEP debe abordar:

1. Un informe del nivel actual de logros académicos y desempeño funcional del niño. Los aspectos a considerar son:

    a. ¿Cómo afecta la discapacidad del niño su participación en el programa de educación general?

    b. Se debe incluir un informe de los "niveles actuales" del niño:

        i. ¿Cómo le está yendo al niño actualmente en la escuela?

        ii. ¿Cómo afecta la discapacidad su desempeño en clase?

¿Cuáles son los componentes del IEP? (continuación)

2. Establecimiento de metas anuales medibles:

    a. Una vez que se identifican las necesidades de un niño, el equipo del IEP trabaja para desarrollar metas académicas y funcionales apropiadas para abordar las mismas. Los metas anuales describen lo que se espera que el niño haga o aprenda en un período de 12 meses.

        i. Puntos de referencia u objetivos a corto plazo:

            1. Solo se necesita para los estudiantes que estén realizado alguna evaluación alternativa alineada con estándares de logros alternativos.

            2. Se utiliza si el estudiante tiene metas académicas específicas debido a que su desempeño está por debajo del nivel de grado.

3. Descripción de cómo se medirá el progreso del niño hacia las metas anuales y cuándo se harán las mediciones.

4. Un informe sobre la educación especial y los servicios relacionados que se le proporcionarán al niño:

    a. La medición e información de los progresos

        i. El IEP debe contener una descripción de cómo se medirá el progreso y cuándo se informará a los padres:

            1. ¿Quién recopila la data?
            2. ¿Cómo se hace?
            3. ¿Con qué frecuencia?
            4. ¿Cómo se distribuirá dicha data al equipo del IEP, incluyendo a los padres?

    b. Servicios relacionados:

        i. Áreas en las que el estudiante podría necesitar ayuda extra:

            1. Patología del habla y del lenguaje (SLP).
            2. Terapia ocupacional (OT).
            3. Fisioterapia (PT).
            4. Servicios de orientación.
            5. Orientación vocacional.

5. Modificaciones del programa o apoyos para que el personal de la escuela utilice para permitir que el niño avance hacia las metas anuales; incluso aspectos como la participación en actividades extra escolares y no académicas.

6. Explicación de la medida en la que un niño no participará con compañeros que no tengan discapacidad.

¿Cuáles son los componentes del IEP? (continuación)

7. Un informe de las adaptaciones individuales necesarias para medir el desempeño académico y funcional en las evaluaciones estatales y de distrito.
8. Otras preguntas a considerar: ¿Cuál es la fecha prevista para el inicio de los servicios? ¿Dónde se llevarán a cabo estos servicios? ¿Cuánto tiempo puede durar una "sesión"?

¿Cómo se redacta una meta anual?

Las metas del IEP deben:

1. Ser específicas:
    a. Áreas objetivo del desempeño académico y funcional.
    b. Incluir descripciones claras de los conocimientos y habilidades.
2. Ser medibles:
    a. Significa que se pueden contar u observar.
    b. Permite a los padres y maestros saber cuánto se ha avanzado desde la última medición.
3. Utilizar palabras que indiquen la acción:
    a. Usando frases como "El niño será capaz de..."
    b. Las metas del IEP contienen 3 componentes:
        i. Orientación del comportamiento (aumentar, disminuir o mantener).
        ii. Área de necesidad (lectura, estudios sociales, transición, comunicación, etc.).
        iii. Nivel de logro (hasta el nivel de edad, sin ayuda).
4. Ser realistas:
    a. Abordar las necesidades únicas del estudiante que derivan de su discapacidad y que NO están en el plan de estudios del distrito/estado ni en otros estándares.
5. Tener limitación de tiempo:
    a. ¿Qué necesita saber y ser capaz de hacer el niño después de un año de educación especial?
    b. La limitación de tiempo le permite supervisar a intervalos regulares:
        i. Por mes, por trimestre, por semestre, por año escolar.

Los hijos en la escuela secundaria necesitarán planes que los ayuden a hacer una transición exitosa de la escuela secundaria a la vida después de la misma. Esta planificación debe comenzar cuando su hijo tenga 14 años. El IEP requiere un "plan de transición" para cuando su hijo cumpla 16 años. Este plan debe abordar todas las áreas de las necesidades posteriores a la escuela secundaria, incluyendo la forma en que su hijo presentará la Prueba de Evaluación Escolástica (Scholastic Assessment Test, SAT), el Examen de Ingreso a las Universidades de Estados Unidos (American College Testing, ACT) u otros exámenes estandarizados de ingreso a la universidad.

Cuando un niño requiere un IEP, el equipo de la escuela reconoce que necesita una instrucción ***especialmente diseñada (SDI)*** para beneficiarse de su entorno educativo. Las SDI suelen ser impartidas por maestros de educación especial (también pueden ser impartidas por un proveedor de servicios relacionados). Sin embargo, para cumplir con el mandato de prestar servicios en el LRE, es probable que las familias se encuentren con:

1. Una gama de planes educativos de coenseñanza (enseñanza de educación general y especial en conjunto)
2. Maestros de refuerzo (maestros de educación especial que vienen al aula de educación general para ayudar a los niños identificados)
3. Que se sacará al niño del aula general durante los siguientes plazos del día:
    a. Itinerante: 20 % o menos del tiempo
    b. Suplementario: entre el 20 % y el 80 % del tiempo
    c. Tiempo completo: 80 % o más del tiempo

Adaptaciones y modificaciones

Además, la escuela abordará de las necesidades en cuanto a las ***adaptaciones*** y ***modificaciones***.

Cuando un niño recibe una ***adaptación***, se altera la forma en que aprende. Entre los ejemplos de adaptación se incluyen:

- Su hijo puede hacer las pruebas en un aula silenciosa
- Los maestros deben chequear a su hijo frecuentemente cuando enseñan conceptos claves
- Cambios en la forma de presentar una lección
- Servicios para ayudar a un niño a desarrollar habilidades específicas
- Apoyo ante los desafíos emocionales o sociales

Adaptaciones y modificaciones (continuación)

En contraste, una ***modificación*** cambia lo que se enseña o lo que se espera que el niño aprenda. Entre los ejemplos de modificación se incluyen:

- Disminuir el número total de preguntas de matemáticas o de palabras para deletrear
- Cambiar el ritmo de impartición del programa de estudios
- Enseñar según el nivel de habilidad del niño, no según el grado.

Para más información, vaya a:
www.understood.org/en/learning-thinking-differences/treatments-approaches/educational-strategies/the-difference-between-accommodations-and-modifications

Todos pueden ser usados en un IEP.
La elegibilidad para la educación especial también da a las familias *salvaguardas de procedimientos y derechos de debido proceso.* Los salvaguardas de procedimientos están diseñados para asegurar que los niños y sus familias reciban una FAPE y estén protegidos contra la discriminación. Estas también ofrecen varias opciones para resolver las controversias entre las escuelas y las familias. Los derechos al debido proceso garantizan que una persona tiene derecho a la aplicación justa de la ley. Se utilizan para ayudar a facilitar la toma de decisiones y los servicios apropiados para los niños con discapacidad.

¿Qué es un Plan 504?

La sección 504 de la Ley de Rehabilitación de 1973 (Rehabilitation Act of 1973) tiene por objeto ayudar a los padres y a las escuelas a colaborar en el diseño de un plan educativo para ayudar a los niños con discapacidad. ***El Plan 504*** guía la forma en que los maestros deben apoyar a un estudiante en el aula. El Plan 504 y el IEP tienen la misma meta: asegurar que un niño con discapacidad pueda participar en la escuela. Ambos aseguran una FAPE. Sin embargo, los planes 504 difieren de un IEP en que no proporcionan SDI para satisfacer las necesidades de aprendizaje únicas de un niño.

No hay reglas establecidas sobre cómo deben ser los planes 504. Por lo general, su hijo es educado en un aula de educación general, donde recibe servicios, adaptaciones y ayudas educativas. En casos raros, el Plan 504 podría incluir **modificaciones**.

El proceso para obtener un Plan 504 difiere entre los distritos escolares. En algunos casos, los padres solicitan un Plan 504 a través de un coordinador del distrito escolar. En otros casos, las escuelas los ofrecen. Las escuelas pueden incluso ofrecer uno para los niños que no califican para recibir educación especial, pero que necesitan otros tipos de apoyo general. Las evaluaciones formales no son necesarias para un Plan 504.

Una vez que se solicita o se ofrece un Plan 504, la escuela lleva a cabo una reunión para determinar qué tipo de apoyo necesita su hijo. La mayoría de las escuelas involucran a los padres en la elaboración del plan, pero no están obligados a hacerlo. En virtud de la Ley de Rehabilitación de 1973, las familias tienen derecho a ser notificadas cuando se identifica que su hijo tiene una discapacidad. Los padres también tienen derecho a ver los registros de su hijo. También pueden estar en desacuerdo si tienen un problema con el proceso del Plan 504.

¿Qué es un Plan de educación general?

Los padres y las autoridades escolares pueden desarrollar un ***Plan de educación general (General Education Plan, GEP)***. En comparación con el IEP y el Plan 504, el GEP es el más informal. A menudo, es un acuerdo entre el maestro, el director y la familia. Los beneficios de un GEP es que puede iniciarse inmediatamente, basado en las necesidades de su hijo. Puede desarrollar este tipo de plan mientras aún se esté procesando un IEP o un Plan 504. Un "protocolo de conmoción cerebral" es un ejemplo de un GEP y permite a los maestros saber inmediatamente qué hacer para apoyar el aprendizaje del niño.

Defender a su hijo

Como padre o tutor, usted es un defensor natural de su hijo. Usted es el primer maestro de su hijo. Es responsable del bienestar de su hijo. Tiene el mejor interés para su hijo en el corazón y lo conoce mejor que nadie. Tiene el poder de influir en las decisiones sobre la educación de su hijo.

Como defensor de su hijo, usted tiene varias metas:

- Asegurarse de que la escuela proporcione una FAPE
- Determinar los tipos de planes de apoyo necesarios para satisfacer las necesidades únicas de su hijo
- Crear una relación saludable con la escuela

Aquí hay algunas cosas en las que pensar:

- ¿Qué tipo de metas a largo plazo tiene para su hijo?
- ¿Cuáles son las fortalezas de su hijo?
- ¿Qué necesita aprender su hijo para alcanzar esas metas?
- ¿Qué tipo de servicios y apoyo necesita su hijo?

¿Qué puedo hacer como defensor de mi hijo?

- Recopilar hechos e información. Organizar los documentos. Esto le ayudará si tiene diferencias con la escuela.
- Mantener los registros escritos. Los documentos son la clave del éxito.
- Hacer preguntas. Escuchar atentamente las respuestas.
- Identificar los problemas. Verlos desde todos los ángulos.
- Proponer soluciones.
- Informarse sobre su distrito escolar local. ¿Cuáles son los servicios para los que son buenos? ¿Cuál es la reputación del servicio que se presta?
- Conozca sus derechos.
- Entienda que la ley requiere que su hijo reciba una educación "apropiada". Esto no significa "la mejor educación" o una "educación que maximice el potencial de su hijo".
- Comprenda los procedimientos que necesita para proteger sus derechos y los de su hijo.

Fuente: Wright P. Advocating for your child—getting started [Abogar por su hijo: cómo empezar]. Consultado el 19 feb 2020 en **www.wrightslaw.com/advoc/articles/advocacy.intro.htm**

¿Se puede obtener ayuda?

No tiene que hacerlo solo. Hay gente y recursos que pueden ayudarlo.

- Los asesores no profesionales utilizan sus conocimientos especializados y su experiencia para ayudar a los padres a resolver problemas con las escuelas.
- Los asesores educativos evalúan a los niños con discapacidad. Hacen recomendaciones sobre servicios, apoyo y programas de educación especial.
- Muchos maestros y proveedores de educación especial se ven a sí mismos como asesores. Sin embargo, pueden estar limitados en lo que pueden hacer, porque son empleados del distrito escolar.
- Hable con tantas personas competentes como sea posible. Cada escuela tiene un psicólogo escolar. Puede solicitarle ayuda si la necesita.

Su estado o región puede ofrecer líneas telefónicas de ayuda y mediadores para ayudarlo a obtener los servicios que su hijo necesita. Otros recursos gratuitos son los asesores de educación especial en las escuelas, la asesoría en línea y las organizaciones de padres. Si es necesario, las oficinas de abogados y los grupos de asesoría locales también pueden ayudar, pero a menudo son servicios que se pagan.

Recursos

Wrightslaw/Self Advocacy (Autodefensa): **www.wrightslaw.com/info/self.advocacy.htm**

Wrightslaw/Five Mistakes Parents Make (And How to Learn From Them) [Cinco errores que cometen los padres (y cómo aprender de ellos)]
www.wrightslaw.com/info/advo.five.mistakes.htm

Understood.org: **www.understood.org**

Escuelas en el extranjero que ofrecen apoyo a niños con necesidades especiales 2017-2018: **www.state.gov/wp-content/uploads/2019/08/2017-Special-Needs-List.pdf**

Protección de los estudiantes con discapacidad: **www2.ed.gov/about/offices/list/ocr/504faq.html**

Consejos para hablar con su médico

- Escriba una lista de preguntas y preocupaciones antes de su cita. Pregunte en la escuela si tienen alguna pregunta al respecto.
- Haga preguntas para asegurarse de que ha entendido el diagnóstico y el tratamiento.
- Pregunte sobre los síntomas, cómo son y cómo pueden cambiar.
- Haga preguntas sobre las capacidades y limitaciones de su hijo.
- Pregunte cómo puede tener acceso a los registros médicos y hacer seguimiento a los planes de tratamiento, medicamentos y documentos que pueda proporcionar a la escuela.
- Pida la información de contacto del médico y la mejor manera de comunicarse con él/ella, en caso de que la escuela necesite más información.
- Pregunte si el consultorio del médico tiene un enlace escolar.
- Tome notas o haga que un familiar o amigo tome notas.

- Asegúrese de entregar las órdenes escritas de su médico al personal de la escuela. Esta es una excelente manera de hacer ver que el apoyo médico es necesario.

  La educación se lleva a cabo en las escuelas por un equipo que incluye a padres y estudiantes. Cuando hable con su escuela, busque el consenso de su equipo para lograr los resultados deseados.

Consejos para hablar con su escuela

- Recuerde, usted es el experto en las fortalezas y necesidades de su hijo.
- Si es posible, antes de que comience el año escolar, reúnase con los maestros, asistentes y personal de apoyo que trabajarán con su hijo.
- Explique cómo la RYR-1-RD afecta a su hijo. Proporcione un folleto detallado con información sobre cómo la RYR-1-RD afecta a su hijo y sus necesidades específicas.
- Proporcióneles recomendaciones sobre la forma en que pueden ser un apoyo
- Permita que el personal de la escuela haga preguntas
- Programe comunicaciones o contactos regulares durante el año escolar
  - Pónganse de acuerdo sobre el método de comunicación preferido (correo electrónico, texto, llamada telefónica, reuniones en persona, etc.)
  - Llegue a un acuerdo sobre la frecuencia con la que deben comunicarse
  - Haga seguimiento al progreso de su hijo
- Mantenga informados a los maestros
  - Esté preparado para hablar de las capacidades y limitaciones de su hijo
  - Explique qué desafíos se esperan y comenten cómo estos podrían ocasionar problemas en el aula o en clases especializadas como gimnasia, arte o música
  - Hable sobre cualquier medicamento que su hijo tenga que tomar en la escuela
  - Dele al maestro un breve resumen de los registros médicos de su hijo
  - Hágale saber al maestro sobre las inasistencias esperadas para controlar los síntomas o las consultas con el médico
  - Ponga por escrito con quién pueden compartir información

Consideraciones especiales para niños con una RYR-1-RD

Las escuelas necesitan saber sobre las manifestaciones específicas de la RYR-1-RD en su hijo. Esto puede incluir añadir tiempo extra para el descanso debido a la fatiga persistente. Dado que algunos niños experimentan intolerancia al calor, puede ser necesario hacer arreglos para controlar y asegurar una temperatura adecuada en las aulas. Otros niños pueden requerir personal de apoyo individual (1:1). Algunas actividades a considerar incluyen:

EL AULA

- Planificar cómo su hijo puede agacharse y levantarse.
- Planificar opciones de asientos alternativos y un programa de cambio de peso si su hijo está en una silla de ruedas.
- Incorporar el equipo especializado en el aula (por ejemplo, soporte de bipedestación, andador, otros dispositivos de ayuda).
- Revisar los posibles obstáculos en cada aula. Considerar la colocación de cubículos o casilleros, ganchos para abrigos y morrales, escritorios del aula, mesas y sillas, basureros, entre otros. Considerar todas las áreas y suministros comunes, incluyendo auriculares, sacapuntas, libros de clase, buzón, tablas de comportamiento, material escolar, etc.
- Tener dos juegos de libros, uno para el aula y otro para la casa; esto aliviará a su hijo de tener que desplazarse con un morral pesado.

EL BAÑO

- Asegurarse de que los baños sean accesibles para las necesidades de su hijo. Tener en cuenta el inodoro, el lavamanos, el jabón y el dispensador de toallas de papel, así como el tipo de equipo que su hijo puede necesitar para utilizar el baño (como un asiento de inodoro específico, una tabla de deslizamiento, un espacio de baño más grande, etc.).

LOS AUTOBUSES

- Considerar cómo se subirá y se bajará su hijo del autobús, ¿podrá subir y bajar las escaleras con seguridad o tendrá que utilizar el elevador?
- Averiguar si necesitan un miembro del personal adicional en el autobús con ellos.
- Si su hijo está en una silla de ruedas, compruebe que el personal sabe cómo sujetar correctamente la silla de ruedas.
- Planificar los paseos escolares.

CAFETERÍAS

- Asegurarse de que haya asientos accesibles para su hijo junto con su clase.
- Asegurarse de que las filas, la comida y el cajero sean accesibles para su hijo.
- Asegurarse de que todas las puertas (es decir, del aula, de la cafetería y para el recreo) sean accesibles.

AUDITORIOS

- Tener en cuenta dónde se sentará la clase de su hijo durante las presentaciones de animadores, las asambleas.
- Averiguar si su hijo puede subir las escaleras de las gradas.
- Prepararse para cualquier ocasión en la que haya que sentarse en el suelo. ¿Puede su hijo levantarse del suelo de forma independiente o necesita ayuda? En caso afirmativo, ¿quién prestará esa ayuda?

LA SEGURIDAD

Simulacros de seguridad escolar (incendio, tornado, evacuación, refugio en el lugar):

- Hablar sobre el plan de evacuación de cada zona de la escuela. Asegurarse de que sea accesible para sillas de ruedas si es necesario.
- Planificar cómo se llevan a cabo los simulacros, incluyendo quién va a ayudar a su hijo.

LOS PASILLOS

- Planificar el acceso de su hijo a las rampas y barandillas.
- Planificar qué tan cerca se encontrará su hijo de su casillero.
- Hacer que su hijo use el ascensor en vez de las escaleras.
- Determinar si su hijo necesita tiempo extra para recorrer los pasillos.

MODIFICACIONES POSIBLES

La escuela también podría necesitar modificar el número y el horario de las clases para reducir la carga de trabajo de su hijo. Por ejemplo, su hijo podría necesitar modificaciones para participar en la clase de gimnasia o de Educación Física (Physical Education, PE). También podría necesitar una asistencia flexible, donde reciba tanto educación pública como en casa. Esto puede asegurar que su hijo siga recibiendo instrucción incluso cuando no pueda asistir a la escuela.

Salud mental y social

Los niños con una RYR-1-RD también pueden tener necesidades psicológicas y sociales mientras manejan la enfermedad en la escuela y en otras situaciones sociales. Por lo tanto, necesita un plan para gestionar el estrés/ansiedad. Hable con su hijo sobre lo que él/ella piensa y cómo se siente respecto a la RYR-1-RD. También puede hablar con su hijo sobre las formas de responder a las preguntas de otros estudiantes.

Anime a los niños a:

- Hacer un seguimiento de sus propios síntomas
- Hablar de sus necesidades cuando estén en el aula.
- Cuidar de sí mismos
- Controlar la fatiga o el agotamiento crónico

Los recursos de asesoría mencionados anteriormente también pueden ayudarle con las necesidades mentales y sociales.

Recursos

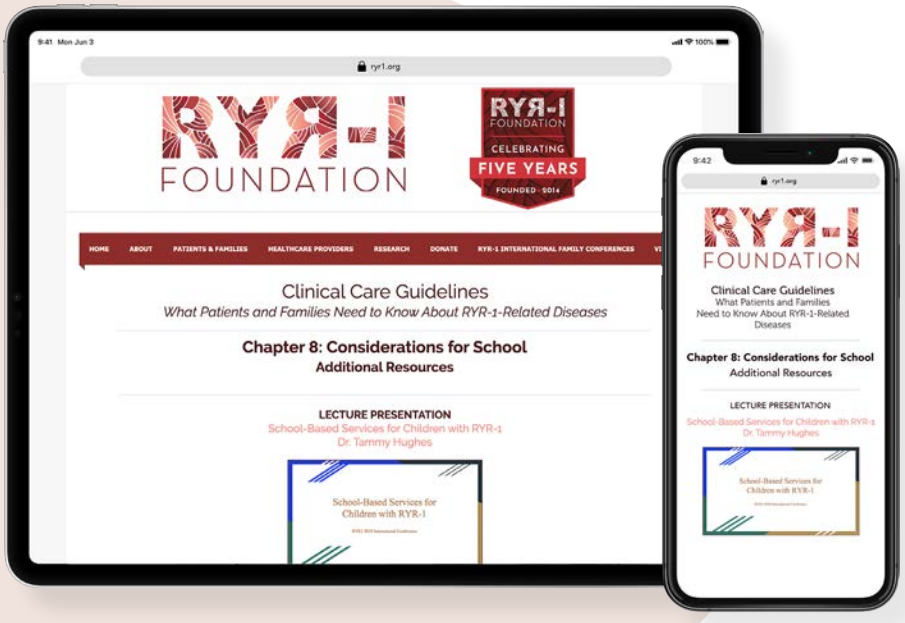
Wrightslaw/Self Advocacy (Autodefensa): **www.wrightslaw.com/info/self.advocacy.htm**

Wrightslaw/Five Mistakes Parents Make (And How to Learn From Them) [Cinco errores que cometen los padres (y cómo aprender de ellos)]
www.wrightslaw.com/info/advo.five.mistakes.htm

Understood.org: **www.understood.org**

Escuelas en el extranjero que ofrecen apoyo a niños con necesidades especiales 2017-2018: **www.state.gov/wp-content/uploads/2019/08/2017-Special-Needs-List.pdf**

Protección de los estudiantes con discapacidad: **www2.ed.gov/about/offices/list/ocr/504faq.html**



Para obtener recursos adicionales, haga clic en la imagen de arriba o visite:
www.ryr1.org/ccg-school

Capítulo 9

La actividad física y la fisioterapia (PT)

La actividad física es importante para que pueda moverse y mantener su independencia. Una **declaración de consenso** sobre las miopatías congénitas recomienda el ejercicio aeróbico regular, si es posible, al menos dos o tres veces a la semana. En ciertas circunstancias, el ejercicio aeróbico puede ser útil para las personas con miopatías congénitas. Puede mejorar su estado físico. **Esta declaración de consenso puede consultarse a continuación:**

Published in final edited form as:
J Child Neurol. 2012 March ; 27(3): 363–382. doi:10.1177/0883073812436605.

Consensus Statement on Standard of Care for Congenital Myopathies

Ching H. Wang, MD, PhD[1], James J. Dowling, MD, PhD[2], Kathryn North, MD, FRACP[3], Mary K. Schroth, MD[4], Thomas Sejersen, MD, PhD[5], Frederic Shapiro, MD[6], Jonathan Bellini, BS[1], Hali Weiss, MD[1], Marc Guillet, PT[7], Kimberly Amburgey, MS[2], Susan Apkon, MD[8], Enrico Bertini, MD[9], Carsten Bonnemann, MD[10], Nigel Clarke, FRACP, PhD[3], Anne M. Connolly, MD[11], Brigitte Estournet-Mathiaud, MD[12], Dominic Fitzgerald, MD[3], Julaine M. Florence, DPT[11], Richard Gee, PT, MS[1], Juliana Gurgel-Giannetti, MD, PhD[13], Allan M. Glanzman, PT, DPT, PCS[14], Brittany Hofmeister, RD[1], Heinz Jungbluth, MD[15], Anastassios C. Koumbourlis, MD, MPH[16], Nigel G. Laing, PhD[17], Marion Main, MA, MCSP[18], Leslie A. Morrison, MD[19], Craig Munns, MD[3], Kristy Rose, PT[3], Pamela M. Schuler, MD[20], Caroline Sewry, PhD[18], Kari Storhaug, DDS, PhD[21], Mariz Vainzof, PhD[22], and Nanci Yuan, MD[1]

www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5234865/pdf/nihms831819.pdf

Aquí hay algunas consideraciones que hay que tener en cuenta:

- Evitar los deportes de alto impacto. Los ejercicios aeróbicos de bajo impacto incluyen: caminar, nadar, bailar o montar en bicicleta. En el caso del ejercicio aeróbico, los factores que se deben controlar son: la frecuencia cardíaca, el grado de esfuerzo, la duración del ejercicio y la frecuencia del mismo.
- ¡Haga que sea divertido! Pruebe los juegos de realidad virtual que implican moverse (por ejemplo, Nintendo Wii, Xbox, PlayStation, etc.). Incluya actividades recreativas en su plan de ejercicios.
- Si no puede hacer ejercicio sin cansarse rápidamente, considere cambiar el tipo de actividad que realiza.
- Cada persona es diferente. Los ejercicios que funcionan para una persona con una RYR-1-RD pueden no ser útiles para usted o su hijo. Puede que descubra que ciertos ejercicios son más perjudiciales que útiles. Un fisioterapeuta puede ayudarlo a encontrar las formas de hacer ejercicio a un nivel apropiado. Como siempre, debe consultar con su médico antes de iniciar cualquier régimen de ejercicios.

Incluso en casos de miopatía grave, la actividad física es importante. Hay varias maneras de mantenerse activo:

- Bipedestadores
- Ayudas para caminar
- Sillas de rueda
- Soportes para brazo
- Dispositivos de ayuda para el baño
- Alcanzadores
- Perros de servicio

Evitar el reposo en cama durante largos períodos de tiempo. Si necesita reposo en cama, el ejercicio de resistencia con vibración puede ayudar a mantener los músculos. Los ejercicios de resistencia hacen que los músculos se contraigan contra una resistencia externa. Aquí hay algunos ejemplos de resistencia externa:

- Bandas elásticas
- Pesas
- Su propio peso corporal

La seguridad y las caídas

Puede que necesite hacer modificaciones en casa, en la escuela o en el trabajo para evitar caídas. Entre las modificaciones se incluyen:

- Rampas
- Barandillas
- Sillas para la ducha
- Sillas salvaescaleras
- Ascensores, elevadores o montacargas
- Barras de agarre cerca del inodoro y en la ducha/bañera
- Puertas, pasillos, mostradores, interruptores de luz accesibles para sillas de ruedas

El manejo de las contracturas y las dislocaciones de cadera puede ser complejo. Las decisiones para tratarlas dependen de sus restricciones, sus metas y otros problemas médicos que pueda tener.

El manejo de la escoliosis y otras deformidades de la columna vertebral dependen de una amplia gama de factores (**consulte el Capítulo 6: "Los Huesos y las Articulaciones/Ortopedia"**).

Además de estas modificaciones, los individuos con una RYR-1-RD deberían tener una mayor conciencia de los obstáculos con los que pueda tropezar (por ejemplo, alfombras, escalones en las puertas, muebles, mascotas, etc.). Para reducir el riesgo de caídas, estos peligros de tropiezos deben ser eliminados o evitados.

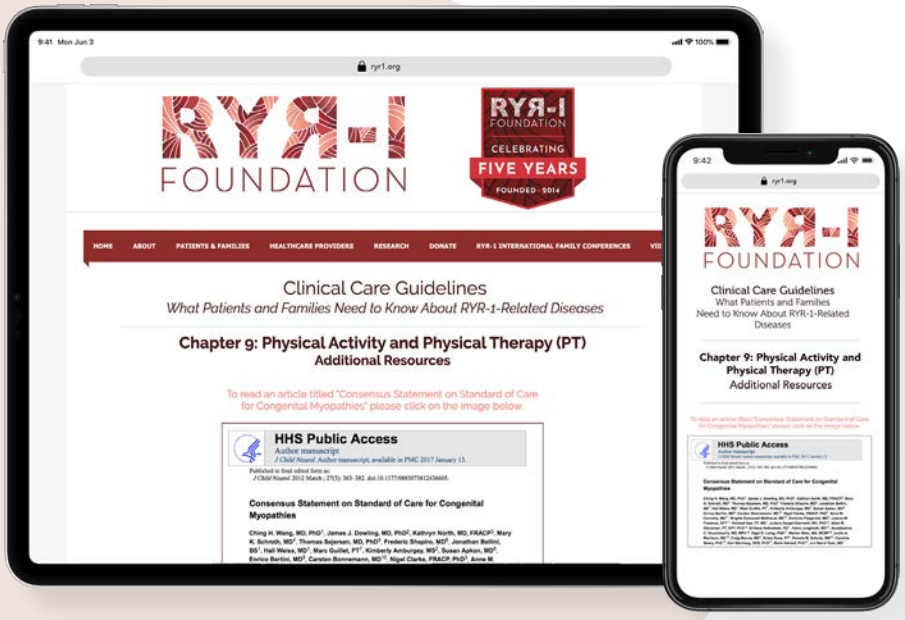
Para reducir el riesgo de fracturas en caso de caídas, es importante tener huesos fuertes y sanos. Si cree que puede correr el riesgo de tener huesos frágiles (es decir, osteopenia/osteoporosis), hable con su médico sobre las posibles opciones de tratamiento.

La fisioterapia (PT)

La fisioterapia es una parte importante de la gestión de las RYR-1-RD. Puede:

- Ayudar a prevenir las contracturas
- Controlar el dolor, la fatiga y los problemas de resistencia
- Mejorar la movilidad funcional (es decir, el traslado, la movilización, bajar y subir escaleras)
- Aumentar la resistencia cardiovascular y muscular
- Ralentizar la progresión de la enfermedad
- Le hará moverse después de la cirugía ortopédica
- Le ayudará a usar los dispositivos de movilidad de la manera correcta

No hay guías estándar de fisioterapia para las RYR-1-RD. Su médico y su fisioterapeuta necesitarán desarrollar un plan que sea el mejor para usted.



Para obtener recursos adicionales, haga clic en la imagen de arriba o visite:
www.ryr1.org/ccg-pt

Capítulo 10

¿Hay algún tratamiento para las RYR-1-RD?

Términos que su médico podría usar

Los ensayos clínicos: Los ensayos clínicos son estudios de investigación realizados en personas y que tienen como objetivo evaluar una intervención médica, quirúrgica o conductual. Son la principal forma en que los investigadores averiguan si un tratamiento nuevo, como un nuevo medicamento, dieta o dispositivo médico (por ejemplo, un marcapasos) es ***seguro*** y ***eficaz*** para las personas.

Eficacia: la capacidad de la intervención (por ejemplo, el medicamento, el dispositivo médico, entre otras cosas.) para funcionar según lo previsto.

Ex vivo: el experimento se lleva a cabo en un laboratorio sobre células u otro material que no ha sido modificado significativamente.

Terapia génica: una técnica experimental que usa los genes para tratar o prevenir enfermedades. En el futuro, esta técnica puede permitir a los médicos tratar un trastorno mediante la inserción de un gen en las células de un paciente en lugar de usar medicamentos o cirugía.

In vitro: el experimento se lleva a cabo en un laboratorio sobre células u otro material que ha sido modificado.

In vivo: el experimento se lleva a cabo en un organismo vivo (por ejemplo, un animal de laboratorio o un ser humano).

Nucleótidos: los bloques de construcción del ADN, incluyendo: adenina (A), citosina (C), guanina (G) y timina (T).

Seguridad: los riesgos asociados a una intervención experimental (por ejemplo, un medicamento, un dispositivo médico, entre otros), incluso los efectos secundarios y los posibles daños.

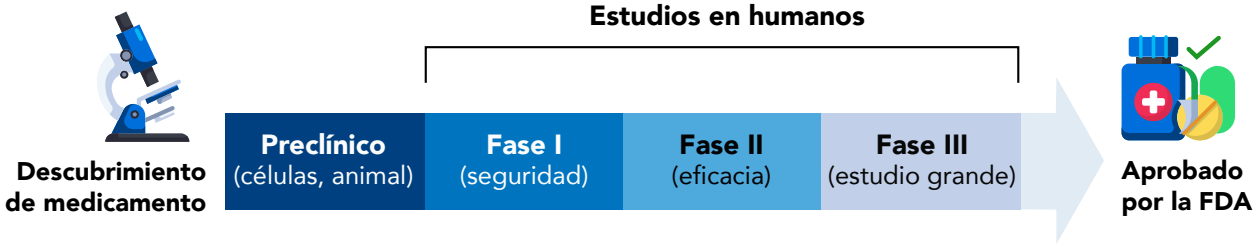
Tolerancia: el grado en que los pacientes pueden aceptar los efectos secundarios de una intervención (por ejemplo, somnolencia a causa de un medicamento).

Vector: una molécula portadora utilizada para introducir un gen para la terapia génica (por ejemplo, un virus).

Actualmente, no hay tratamientos aprobados por la FDA específicos para las RYR-1-RD. Sin embargo, los científicos están estudiando activamente varios enfoques potenciales para tratarlas. El desarrollo de terapias para cualquier enfermedad, incluyendo las RYR-1-RD, es un proceso complejo que generalmente toma muchos años y cuesta millones de dólares. En el cuadro que figura a continuación se describe el proceso estándar de la elaboración de medicamentos.

DESARROLLO DE MEDICAMENTOS CLÍNICOS

Una vez que se descubren los posibles medicamentos, estos pasan por varios pasos antes de que puedan recibir la aprobación de la FDA para su uso cotidiano en seres humanos.



En la etapa preclínica, los investigadores prueban los medicamentos ***in vitro*** (en un plato) e ***in vivo*** (en modelos animales) en lugar de en seres humanos. Con los estudios *in vitro*, los investigadores pueden probar si el medicamento funciona en las células musculares de los pacientes con RYR-1-RD. También pueden probar los medicamentos en células que han sido manipuladas con mutaciones del *RYR1* de la enfermedad. Con los estudios *in vivo*, los investigadores prueban si el medicamento funciona en animales con RYR-1-RD o enfermedades similares a las mismas. En la mayoría de los casos, estos especímenes han sido diseñados para portar mutaciones selectas/específicas del *RYR1*. Hay más de 15 tipos de ratones para las RYR-1-RD, muchos de los cuales contienen mutaciones que han sido observadas en seres humanos (**consulte www.ryr1.org/mice**). También hay un modelo de pez cebra, llamado el espécimen "relativamente relajado".

Una vez que los investigadores han obtenido suficientes pruebas de ***eficacia*** y ***seguridad*** de los estudios preclínicos, podrán recibir la aprobación de la FDA para realizar ensayos clínicos en seres humanos. Hay tres fases en los ensayos clínicos:

- La fase I comprueba si el medicamento es seguro
- La fase II comprueba si el medicamento funciona (eficacia)
- La fase III comprueba la eficacia y la seguridad del medicamento en cientos o miles de personas

Este proceso lleva varios años y cuesta millones de dólares. Solo un pequeño porcentaje de los medicamentos que se descubren llegan hasta el final de este proceso.

Medicamentos potenciales

Se están desarrollando varios medicamentos como posibles terapias para las RYR-1-RD. Algunos de estos medicamentos ya están aprobados para otras enfermedades. Los investigadores están probando si pueden reaplicar esos medicamentos para las RYR-1-RD. Algunos de los medicamentos atacan al propio receptor RyR1. Otros atacan características y síntomas específicos de las RYR-1-RD. **Antes de tomar cualquier medicamento, debe consultar a su médico.**

LA N-ACETILCISTEÍNA (N-ACETYLCYSTEINE, NAC)

Una característica de las RYR-1-RD es el estrés oxidativo, un desequilibrio entre los radicales libres y los antioxidantes que se produce en todos nosotros, pero puede ser un ciclo particularmente vicioso con las mutaciones del *RYR1* con filtraciones. Demasiada filtración de calcio lleva a un estrés oxidativo y eso hace que el receptor se filtre más. Los estudios en el pez cebra han demostrado que el NAC disminuye el estrés oxidativo y mejora la función muscular. Se realizó un ensayo clínico de Fase I/II en los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health, NIH) para estudiar el NAC en personas con RYR-1-RD. En enero de 2020, los resultados publicados del ensayo definitivo informaron que el NAC, desafortunadamente, no disminuyó el estrés oxidativo elevado. El ensayo también informó que el NAC no mejoró la distancia que los participantes podían caminar en 6 minutos (resistencia/fatigabilidad). **Este artículo puede consultarse a continuación:**

Randomized controlled trial of *N*-acetylcysteine therapy for *RYR1*-related myopathies

Joshua J. Todd, PhD, Tokunbor A. Lawal, PhD, Jessica W. Witherspoon, PhD, Irene C. Chrismer, RN, Muslima S. Razaqyar, BA, Monal Punjabi, PharmD, Jeffrey S. Elliott, MA, Fatoumata Tounkara, BS, Anna Kuo, BA, Monique O. Shelton, BS, Carolyn Allen, DNP, Mary M. Cosgrove, MS, Melody Linton, BS, Darren Michael, PhD, Minal S. Jain, DSc, Melissa Waite, MSPT, Bart Drinkard, MSPT, Paul G. Wakim, PhD, James J. Dowling, MD, PhD, Carsten G. Bönnemann, MD, Magalie Emile-Backer, PharmD, and Katherine G. Meilleur, PhD

Correspondence
Dr. Meilleur
meilleurk@mail.nih.gov

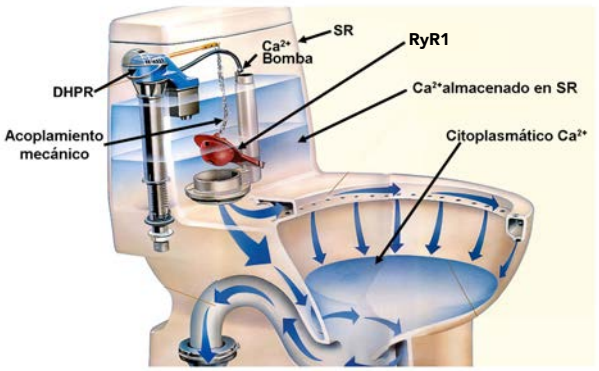
Neurology® 2019;00:1-11. doi:10.1212/WNL.0000000000008872

RYCALS

Como se comentó en **el capítulo 3, "La función del calcio y el receptor de Rianodina en las RYR-1-RD,"** la función muscular depende del flujo normal del calcio a través del receptor RyR1. En la **analogía del tazón del inodoro**, pensamos en el calcio como el "agua", el retículo sarcoplásmico (SR) como el "tanque", el citoplasma como el "tazón del inodoro" y el receptor RyR1 como la "válvula de descarga". Recuerden, el RyR1 no se abre y deja pasar el calcio hasta que una señal activa el DHPR, que actúa como

la "manija" del inodoro. En condiciones normales, el RyR1 también interactúa con una proteína llamada calstabina, que estabiliza el RyR1 en su estado cerrado. En otras palabras, la calstabina ayuda a la "válvula de descarga" a mantener un sello para prevenir la filtración de calcio. Algunas mutaciones del RyR1 impiden que el RyR1 se una al calstabina. Como resultado, el RyR1 continúa filtrando. Así como una válvula de descarga con filtración permite que el agua se escape, el RyR1 con filtración permite que el calcio salga del SR. Esto hace que el músculo no funcione correctamente.

El acoplamiento EC es análogo a una descarga de inodoro



Para más detalles sobre la función del calcio en las RYR-1-RD, consulte el capítulo 3: "La función del calcio y el receptor de rianodina en las RYR-1-RD."

Rycals es una nueva clase de medicamentos que estabiliza el receptor RyR1 mejorando la unión de RyR1 y calstabina. Esto restaura el sello para prevenir la filtración de calcio. Los investigadores han demostrado que el tratamiento con Rycals restaura la función muscular en los ratones *in vivo* y en el tejido muscular humano ***ex vivo***. Específicamente, un estudio reciente mostró que Rycals mejoró la unión de la calstabina al receptor RyR1 en las células musculares tomadas de las biopsias de los pacientes con RYR-1-RD (**se puede acceder a un artículo sobre esto a continuación**).

Acta Neuropathologica
https://doi.org/10.1007/s00401-020-02150-w

ORIGINAL PAPER

Check for updates

Intracellular calcium leak as a therapeutic target for *RYR1*-related myopathies

Alexander Kushnir[1,2] · Joshua J. Todd[3] · Jessica W. Witherspoon[3] · Qi Yuan[1] · Steven Reiken[1] · Harvey Lin[1] · Ross H. Munce[1] · Benjamin Wajsberg[1] · Zephan Melville[1] · Oliver B. Clarke[4] · Kaylee Wedderburn-Pugh[1] · Anetta Wronska[1] · Muslima S. Razaqyar[3] · Irene C. Chrismer[3] · Monique O. Shelton[3] · Ami Mankodi[5] · Christopher Grunseich[5] · Mark A. Tarnopolsky[6] · Kurenai Tanji[7] · Michio Hirano[8] · Sheila Riazi[9] · Natalia Kraeva[9] · Nicol C. Voermans[10] · Angela Gruber[11] · Carolyn Allen[3] · Katherine G. Meilleur[3] · Andrew R. Marks[1,2]

Los investigadores también han demostrado que el tratamiento con Rycals mejora la fuerza muscular y la capacidad de ejercicio en los ratones con distrofias musculares. En el momento de la redacción de este capítulo, a mediados de 2020, se está llevando a cabo un ensayo clínico con Rycals en humanos para evaluar su ***seguridad*** y ***tolerancia***. Además, este ensayo clínico evaluará los efectos de Rycals en la función muscular/motora y la fatiga. Para más información sobre el ensayo, vaya a: **www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04141670**.

DANTROLENO

El dantroleno es un relajante muscular. En su forma *intravenosa* (IV), es el único tratamiento aprobado para los episodios agudos de hipertermia maligna (MH) secundarios a la anestesia general. Ha habido algunos informes de que la forma *oral* (tomada como una píldora por la boca) de dantroleno reduce el dolor y los calambres musculares en personas con ciertos tipos de RYR-1-RD. Sin embargo, el medicamento no ha sido estudiado formalmente para las RYR-1-RD. Para más información sobre el dantroleno, **consulte el capítulo 4: "La hipertermia maligna (MH)." Una vez más, consulte con su médico antes de tomar cualquier medicamento, incluyendo el dantroleno.**

SALBUTAMOL/ALBUTEROL

Tanto el salbutamol como el albuterol son miembros de una clase de medicamentos llamados "beta agonistas" y se utilizan generalmente para ayudar a controlar el asma. Aumentan la producción de una proteína (Sarco/Endoplasmic Reticulum Ca- ATPase, SERCA) que devuelve el calcio al **retículo sarcoplásmico desde el citoplasma**; al reducir los niveles de calcio en el citoplasma, se puede reducir el estrés oxidativo en las células musculares. También parece que aumentan el volumen de los músculos y desarrollan la fuerza. En un estudio piloto en el Reino Unido que incluyó a personas con RYR-1-RD, el tratamiento con salbutamol mejoró la respiración y las contracciones musculares.[1] Un estudio de caso también informó que el albuterol mejoró la función motora y la respiración en un niño de 9 años de edad.[2]

[1] Messina S, Hartley L, Main M, Kinali M, Jungbluth H, Muntoni F, Mercuri E. Pilot trial of salbutamol in central core and multi-minicore diseases [Ensayo piloto de salbutamol en enfermedades del cuerpo central y de multiminicore]. Neuropediatría. 2004;35:262-266.

[2] Schreuder LTW, Nijhuis-van der Sanden MWG, de Hair A, Peters G, Wortmann S, Bok LA, Morava E. Successful use of albuterol in a patient with central core disease and mitochondrial dysfunction. [Uso exitoso del albuterol en un paciente con enfermedad de los cuerpos centrales y disfunción mitocondrial]. J Inherit Metab Dis. 2010;33 Suppl 3:S205-S209.

La historia de Nolan

Los médicos de Nolan se dieron cuenta de que había algo mal al momento de su nacimiento. Su debilidad al nacer fue tan aguda que a Nolan le llevó varias semanas incluso abrir los ojos o mover un dedo. Pasó los dos primeros meses de su vida en el hospital. Mandy, su madre, recordó el dolor por la pérdida de la experiencia normal de unión entre madre y recién nacido, ya que no pudo llevar a su hijo a casa para simplemente "acurrucarse con él en el sofá".

Nolan es un joven afectado por una enfermedad relacionada con el RYR-1. Aunque su fuerza ha mejorado un poco desde su nacimiento, actualmente no puede sentarse independientemente, levantar la cabeza, comer o limpiar sus secreciones orales. Esto lo pone en riesgo de numerosas complicaciones médicas, incluyendo infecciones que amenazan la vida.

Cuando sus padres se enteraron de la RYR-1 Foundation, se sorprendieron de que hubiera una organización específica para ayudar a los individuos con la rara enfermedad de Nolan. Cuando se le preguntó acerca de la misión de la RYR-1 Foundation para apoyar la investigación de las enfermedades relacionadas con el RYR-1, Mandy dijo: "Es todo... lo más importante. Si solo podemos pedir una cosa en la vida, sería tener un tratamiento o una cura para Nolan".

Ansiosa por acelerar el ritmo de la investigación, Lindsey, la tía de Nolan, organizó un evento para recaudar fondos, "Caminata para el Equipo Nolan", que recaudó más de $11,000 para la RYR-1 Foundation. En lo que respecta a la fundación y a la "Caminata para el Equipo Nolan", Mandy dice: "Cuando recibimos el diagnóstico de Nolan, nunca soñamos que una cura fuera siquiera posible. Los recientes avances en la terapia génica nos hacen creer que es más que posible, y tenemos la esperanza de que a través del trabajo de la RYR-1 Foundation, Nolan pueda algún día ser capaz de realizar esta caminata junto a su tía Lindsey".

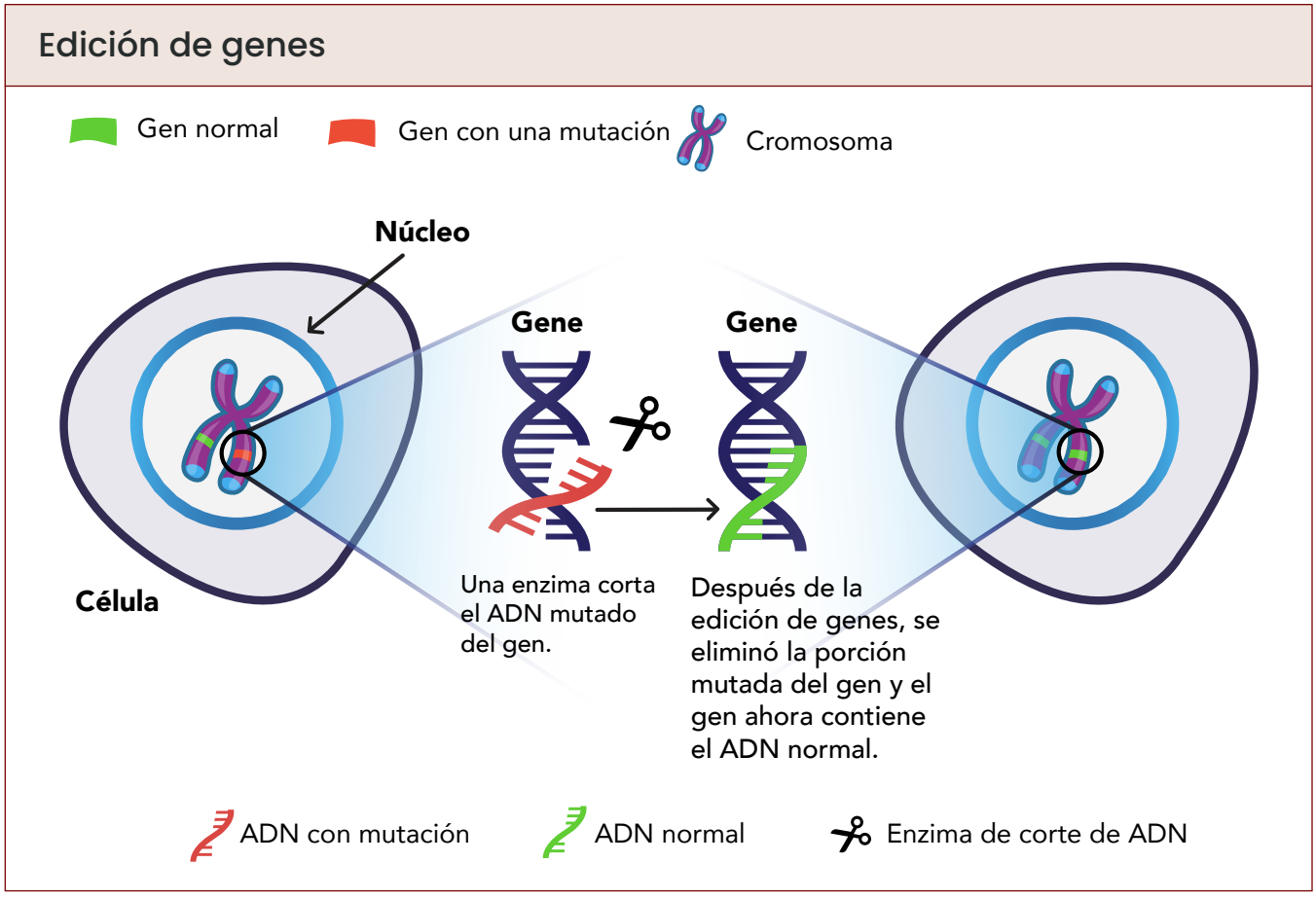
Para ver un video de la "Historia de Nolan", vaya a: **www.ryr1.org/nolan**

Otras posibles estrategias para el tratamiento de las enfermedades genéticas hereditarias

Terapia génica: La terapia génica trata una enfermedad atacando al mismo gen. Esta terapia podría introducir un gen para ayudar a combatir la enfermedad, reemplazar un gen mutante, modificarlo o eliminarlo. En teoría, las terapias génicas ofrecen la posibilidad de una cura, no solo un tratamiento.

LA EDICIÓN DE GENES

Como se menciona más adelante, la "terapia de reemplazo de genes" introduce una copia nueva y funcional de un gen. La edición de genes es un enfoque diferente que tiene como objetivo hacer cambios más precisos y permanentes. Con la "edición de genes", el objetivo es corregir o "editar" solo una pequeña parte del gen.



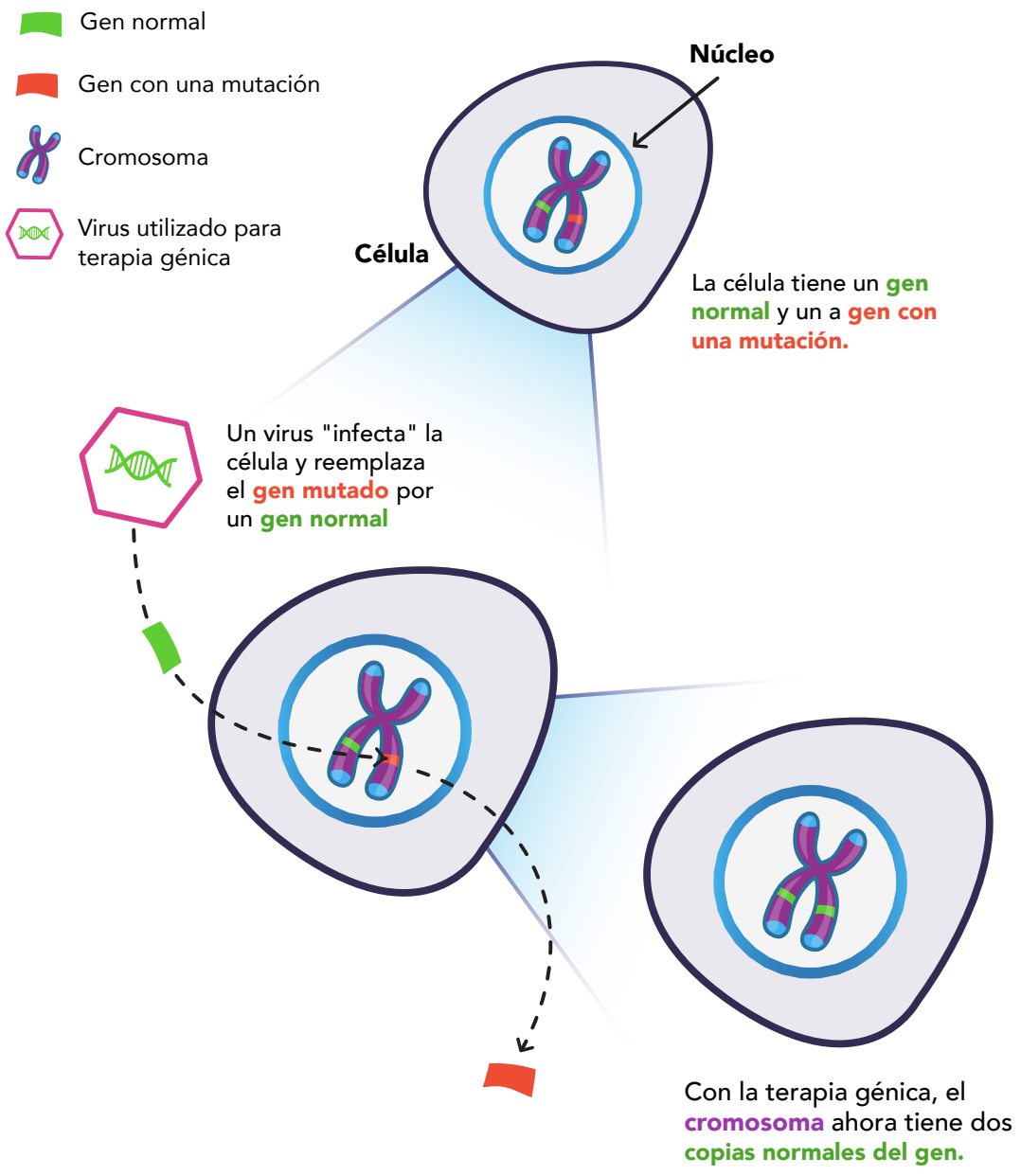
TERAPIA DE REEMPLAZO DE GENES

Con la terapia de reemplazo de genes, el médico introduce una molécula, llamada vector, que lleva una copia normal de un gen. Los vectores suelen ser virus, porque pueden entrar en una célula. Sin embargo, estos virus están diseñados para que no enfermen a las personas. Algunos vectores comúnmente utilizados, llamados virus adeno-asociados (Adeno-Associated Viruses, AAV), llevan el gen normal al núcleo de la célula. Al reemplazar el gen defectuoso/mutado con una nueva copia normal del gen, la célula ahora producirá una proteína normal

en lugar de la anormal, que es la que causa la enfermedad (para más información sobre genes y proteínas, **consulte el Capítulo 1: "La genética de las RYR-1-RD"**).

La terapia de reemplazo de genes que utiliza un vector viral estándar no es actualmente factible para las RYR-1-RD, porque el gen *RYR1* es demasiado grande para ser empaquetado en los vectores virales comúnmente utilizados. La terapia de reemplazo de genes puede convertirse en una opción terapéutica en el futuro cuando se descubran otros vectores para la transferencia de genes o cuando se inventen técnicas totalmente nuevas..

Terapia de reemplazo de genes



Recuerde que un gen es un segmento de ADN, un código de instrucciones para producir proteínas importantes. El ADN es una molécula muy larga de doble cadena que tiene una forma helicoidal retorcida, como una escalera de caracol. Los bloques de construcción del ADN se llaman ***nucleótidos***. Hay cuatro tipos de nucleótidos: adenina (A), citosina (C), guanina (G) y timina (T). Lo importante es recordar que la secuencia de nucleótidos (A, C, T y G) es la instrucción que sus células usan para producir proteínas. En la mayoría de los casos, las enfermedades genéticas graves son causadas por un solo error de escritura de este código, por ejemplo, tiene una "A" donde debería haber una "G". Estos errores en el código de ADN podrían impedir que sus células produzcan una proteína importante o, en su lugar, hacer una mala versión de la misma. La meta de la edición de genes es corregir permanentemente estos cambios, cambiando la secuencia de su propio ADN. Piense que es como tomar un borrador y un lápiz para corregir un error ortográfico en una carta escrita a mano. En principio, esto suena fácil, pero sigue siendo un gran desafío hacerlo de forma correcta, eficiente y segura en cada célula.

La mayoría de los enfoques actuales de la modificación de genes implican el uso de proteínas llamadas nucleasas que cortan el ADN en lugares específicos. En general, se quiere cortar el ADN solo en el nucleótido que no es el correcto o cerca del mismo. Piense que es como si borrara exactamente la palabra que necesita reescribir. No querrá cortar el ADN en otros lugares, porque esto podría causar peligrosos errores que cambiarían el significado del código y harían que sus células funcionaran incorrectamente.

La nucleasa más utilizada para la modificación de genes es el sistema CRISPR/Cas9. Está compuesta de dos partes: Cas9 que es una proteína que fue descubierta en las bacterias y en un ARN guía. El Cas9 y el ARN guía se juntan para formar la nucleasa activa, que se puede considerar como el borrador de un lápiz en la carta escrita a mano. Estas tijeras se unirán al ADN basándose en la secuencia del ARN guía. Los científicos pueden cambiar la secuencia del ARN guía según sea necesario para cortar casi cualquier secuencia de ADN, con pocas limitaciones. Una vez que el ADN sea cortado, será reparado por la célula. Controlar el proceso de reparación del ADN determina qué tipo de cambios podemos hacer en el mismo. A diferencia de la modificación precisa de una carta escrita a mano, no tenemos aún un control completo sobre cuál será la secuencia a la que se cambiará. Algunos tipos de cambios son fáciles de hacer, mientras que otros son más difíciles y menos predecibles.

Además de CRISPR/Cas9 y otras nucleasas de modificación de genes (por ejemplo, los dedos de zinc), también hay nuevas herramientas prometedoras en desarrollo. Los «editores de bases" son versiones modificadas del sistema CRISPR/Cas9 que no cortan completamente la molécula de ADN de doble cadena. En su lugar, cortan solo un filamento, y cambian químicamente un nucleótido por otro dentro de una cierta ventana de edición. Piense en esto como si cambiara una "l" por una "t" añadiendo un trazo horizontal en un documento escrito a mano. No se necesitó ningún borrador, ya que esta versión de Cas9 no corta completamente el ADN. Por lo tanto, se reduce al mínimo el riesgo de que se pierdan palabras. Sin embargo, sigue siendo difícil apuntar exactamente a la letra que se quiere cambiar y si se quiere cambiar la palabra mal escrita "buller" por "butler", se podría hacer la palabra "butter" que sigue siendo incorrecta. La eficacia de los editores de bases está

mejorando y tienen ventajas significativas para corregir los cambios de un solo nucleótido. Sin embargo, se necesita más trabajo para mejorar su precisión.

La más reciente adición a la caja de herramientas de edición de genes es la edición primaria (Prime Editing). La ventaja de los Prime Editors es que nos permitirían arreglar virtualmente cualquier tipo de pequeño error en el ADN, lo cual no es posible actualmente con los editores de bases. Por ejemplo, se puede modificar cualquier letra del alfabeto a cualquier otra, no solo convirtiendo la "l" a la "t" (como en el ejemplo anterior). Sin embargo, se necesita mucho más trabajo para demostrar que son seguros, eficaces y fiables.

En resumen, la edición de genes es una tecnología muy emocionante que solo recientemente se ha hecho posible, principalmente en un entorno de laboratorio de investigación. A diferencia de la terapia génica tradicional, el objetivo es cambiar con precisión el propio ADN del paciente en cada célula del tejido afectado. Esto aseguraría que los cambios proporcionen un conjunto preciso y permanente de instrucciones de ADN que durará toda la vida. Aunque este campo es tremendamente prometedor, las herramientas actuales todavía presentan grandes limitaciones. Uno de los más grandes es hacer llegar el mecanismo de edición del genoma a las células objetivo en el cuerpo del paciente. Otras consideraciones incluyen la gestión de cualquier respuesta inmunológica para evitar que el cuerpo de un paciente ataque las herramientas de la edición de genes. Además, se necesita una mayor precisión en el control de los tipos de cambios que se efectúan en el sitio previsto (edición en el lugar de destino), así como para evitar errores en otras partes del ADN de un paciente (edición fuera del lugar de destino). A pesar de estos desafíos, el futuro de la edición de genes es muy prometedor y es algo que se espera en los próximos años.

Terapia Génica/Edición de genes y las RYR-1-RD

Se ha hecho una pequeña investigación preliminar que explora un potencial papel terapéutico para la modificación de genes en las RYR-1-RD. Este es un campo que evoluciona rápidamente y la RYR-1 Foundation continuará promoviendo la investigación en esta área.

Para obtener recursos adicionales, haga clic en la imagen de arriba o visite:
www.ryr1.org/ccg-treatments

Index

A

Adaptación 68, 74, 75, 76, 77
Adenina (A) 90, 98
ADN 10, 11, 12, 14, 19, 90, 98, 99
Afectación bulbar 62, 63, 64
Analogía del tazón del inodoro 92
Anestesia 7, 14, 22, 27, 30, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 41, 94
Anestesia general 22, 27, 36, 37, 38, 39, 94
Anestesia local 22, 36
Apnea del sueño 8, 46, 48, 49, 50, 52
ARN mensajero (ARNm) 12, 13, 14
ARNm 12, 13, 14
ARNm maduros 12
Asesor genético (Genetic Counselor) 11, 29
Asociación de Hipertermia Maligna de los Estados Unidos (Malignant Hyperthermia Association of the United States, AHMEU) 45
Aspirar 62, 64
Autosómico dominante 10, 16, 17, 19, 20, 24, 37, 63
Autosómico recesivo 10, 16, 18, 20, 24, 37, 63
Ayudas para la tos 50

B

Biopsia muscular 8, 14, 24, 27, 40, 41, 43
BiPAP 52

C

Caja torácica 46, 47, 48

Calcio 5, 12, 32, 33, 34, 35, 38, 44, 56, 66, 92, 93, 94
Canal RyR1 ..... 32, 35
CCD 7, 15, 20, 25, 26, 27, 48, 57, 64, 94
CFTD 7, 15, 25, 27, 48, 57, 64
CHCT 40
Cifosis 46, 48, 54, 59
Citoplasma 32, 33, 34, 35, 44, 92, 94
Citosina (C) 90, 98
CNM 7, 15, 25, 26, 48, 57, 64
Comunicación Aumentativa y Alternativa (AAC) 62, 67
Congénito 7, 14, 15, 22, 25, 27, 48, 57, 64, 72, 84
Contracción muscular 32, 33, 34, 35, 94
Contractura 40, 54, 56, 57, 58, 88
Contractura en flexión 54, 57
CPAP 52
Cromosoma 10, 11
Cuádriceps 22

D

Dantrolene 30, 38, 41, 42, 94
De Novo 10, 16, 19, 37
Debilidad muscular distal 22
Debilidad muscular proximal 22, 23
Despeje de las vías respiratorias 46, 50, 51
DHPR 32, 33, 34, 93
Diafragma 46, 47, 60, 63
Diagnóstico 2, 8, 14, 29, 30, 31, 43, 55, 80, 95
Disartria 62, 66
Discapacidad 54, 55, 69, 70, 71, 72
Dislocación de la cadera 8, 54, 56, 57, 58, 88

E

Edición de genes 96, 98, 99
Educación pública gratuita y adecuada (Free and Appropriate Public Education, FAPE) 68, 72, 77, 78
Eficacia 90, 91, 98
EHI 27, 41, 42, 44
Ejercicio 14, 24, 27, 30, 37, 41, 42, 56, 86, 87, 94
Empalme 12
Enfermedad de los cuerpos centrales (Central core disease, CCD) 7, 15, 20, 25, 26, 27, 48, 57, 64, 94
Enfermedad farmacogenética 22, 36
Enfermedad multiminicore (Multi-minicore disease, MmD) 7, 15, 20, 25, 26, 48, 57, 64
Enfermedad neuromuscular 22, 23, 28, 58, 60
Enfermedad por golpe de calor por esfuerzo (EHI) 27, 41, 42, 44
Ensayos clínicos 90, 91, 92, 94
Entorno menos restrictivo (Least Restrictive Environment, LRE) 68, 72, 76
ERM 27, 41, 42, 44
Escoliosis 24, 46, 48, 54, 56, 57, 59, 60, 88
Especialista ortopédico 55, 57, 58, 60
Estreñimiento 66
Ex vivo 90, 93
Exhalación 47
Exón 12, 14

F

FAPE 68, 72, 77, 78
Fisioterapeuta (Physical Therapist, PT) 29, 73, 87, 89

G

Gases inhalados 38
Gastroenterólogo 29, 62, 65
Gen RYR1 ..... 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 35, 37, 43, 97
Gene 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 25,
Gene (continuación) 35, 36, 37, 43, 90, 95, 96, 97, 98, 99
GEP 68, 78
Grupo Europeo de Hipertermia Maligna (European Malignant Hyperthermia Group) 40, 45
Guanina (G) 90, 98

H

Heterocigoto 10, 18
Heterocigoto compuesto 10
Hipermetabólico 36, 38
Hipertermia maligna (Malignant Hyperthermia, MH) 7, 8, 10, 14, 15, 25, 27, 28, 29,
Hipertermia maligna (continuación) 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 44, 45, 58, 94
Hipotonía 22
Histopatológico 15, 22, 24, 25, 26, 27
Homocigoto 10, 18

I

ICU 37, 38, 41, 42
IDEA 68, 69, 70, 71, 72
Identificación médica 41
Inhalación 47
In vitro 90, 91
Instrucción especialmente diseñada (Specially Designed Instruction) 68, 76
Insuficiencia respiratoria 46, 48, 52
Intrón 12, 13

L

Limitación funcional 54
Ley de Educación para Individuos con Discapacidad (Individuals with Disabilities Education Act, IDEA) 68, 69, 70, 71, 72
Lordosis 54, 57, 59
LRE 68, 72, 76

M

Médico especialista en rehabilitación 28
Meta funcional 54, 55, 56, 74
MH 7, 8, 10, 14, 15, 25, 27, 28, 29, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 44, 45, 58, 94
MH "Activa" 27, 41
MHS 24, 27, 36, 37, 40, 41, 44
Mialgia 36
Miopatía 7, 15, 22, 25, 26, 34, 35, 37, 44, 48, 57, 64, 87
Miopatía centronuclear (CNM) 7, 15, 25, 26, 48, 57, 64
Miopatía congénita por desproporción del tipo de fibra (Congenital fiber type disproportion, CFTD) 7, 15, 25, 27, 48, 57, 64
Miopatía por estatinas 44
Miopatía RYR-1 ..... 7, 34
MmD 7, 15, 20, 25, 26, 48, 57, 64
Modificaciones 13, 66, 68, 74, 76, 77, 84, 88
Músculo liso 23
Músculo relajado 33
Músculos bulbares 62, 63
Músculos cardiacos 23
Músculos esqueléticos 23, 32, 35, 38
Mutación 7, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 26, 28, 30, 35, 36, 37, 38, 39, 40,
Mutación (continuación) 41, 43, 44, 48 55, 63, 91, 92, 93

Mutación *RYR1* 14, 17, 18, 20, 24, 26, 28, 37, 38, 39, 40, 41, 44, 48, 63, 91, 92, 93
Miopatía RYR-1 ..... 7, 34

N

Neonatal 22
Neurólogo 28, 29, 30
Nucleótidos 90, 98
Nutricionista 62, 64
Neumólogo 29, 48, 62, 65

P

Plan 504 ..... 68, 77, 78
Penetrancia variable 36, 37
Patólogo del habla y del lenguaje (Speech-Language Pathologist, SLP) 29, 62, 65, 66, 67, 73
Penetración 62
PFT 46, 48
Plan de educación general (General Education Plan, GEP) 68, 78
Polipéptido 13
Preventivos 57
Proactivos 57
Pronóstico 22
Proteína RYR1 ..... 12, 14, 32
Prueba de contractura de halotano-cafeína (Caffeine Halothane Contracture Test, CHCT) 40
Prueba de la función pulmonar (Pulmonary Function Test, PFT) 46, 48
Pruebas genéticas 8, 14, 24, 29, 31, 40, 43
Psicólogo 29, 73, 79
Psiquiatra 28
Ptosis 8, 22, 23, 26, 27

R

Rabdomiólisis 7, 8, 27, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 43
Rabdomiólisis por esfuerzo (Exertional Rhabdomyolysis, ERM) 27, 41, 42, 44
Radiografía ("rayos X") 60, 65
Receptor de dihidropiridina (Dihydropyridine Receptor, DHPR). 32, 33, 34, 93
Reflujo ácido 64, 66
Registro de Hipertermia Maligna de América del Norte (The North American Malignant Hyperthermia Registry) 45
Respiración 46, 47
Respiratoria 46, 48, 50, 52, 62, 64, 65, 66
Restricción 54, 55, 56, 88
Retículo sarcoplásmico (Sarcoplasmic Reticulum, SR) 32, 33, 92, 94
RYR-1-RD 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30,
RYR-1-RD (continuación) ... 32, 34, 35, 37, 48, 50, 51, 52, 55, 56, 57, 58, 60, 63, 64, 65,
RYR-1-RD (continuación) 66, 72, 81, 82, 84, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 97, 98
RYR-1-related diseases 1, 2, 7, 15, 25, 31, 95

S

SDI 68, 76, 77
Seguridad 83, 88, 90, 91, 94
Signo 8, 16, 20, 23, 24, 36, 37, 40, 43, 62, 67, 90
Síndrome de insuficiencia torácica 54, 60
Síntomas 2, 7, 8, 9, 14, 16, 18, 20, 23, 24, 27, 28, 30, 36, 37, 38, 40, 43, 44,
Síntomas (continuación) 48, 49,50, 58, 63, 66, 71, 80, 81, 84, 92
Síntomas estáticos 23
SR 32, 33, 34, 35, 92, 93
Succinilcolina 37, 38, 41
Susceptibilidad a la hipertermia maligna (Malignant Hyperthermia Susceptibility, MHS) 24, 27, 36, 37, 40, 41, 44

T

Toma de decisiones compartida (Shared decision making) 54
Trabajador social 29
Terapeuta ocupacional (Occupational Therapist, OT) 62, 65, 66, 73
Terapia génica 90, 95, 96, 99
Timina (T) 90, 98
Tolerancia 90, 94
Traducción 13
Transcripción 12

U

Unidades de cuidados intensivos (Intensive Care Units, ICU) 37, 38, 41, 42

V

Variante patogénica 11
Vector 90, 96, 97
Ventilación 52

RYR-1 CCG
Lista de referencias

Para tener acceso a la literatura médica gratuita en línea sobre las RYR-1-RD, vaya a: **www.ryr1.org/medical-literature**.

Introducción

Amburgey K. ABC's of RYR-1 [El abecedario del RYR1]. Presentado en la RYR1 Family Conference.

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreiro A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217. ° Taller Internacional de la ENMC: RYR1-related myopathies [Miopatías relacionadas con el RYR1], Naarden, The Netherlands, del 29 al 31 de enero de 2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction [Miopatías congénitas: trastornos de acoplamiento excitación-contracción y contracción muscular] Nature Reviews Neurology 2018;14:151-167.

North KN, Wang CH, Clarke N, et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies [Aproximación al diagnóstico de las miopatías congénitas] *Neuromuscul Disord*. 2014;24:97-116.

Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms [Revisión de la vía RYR1 y los patomecanismos asociados.] *Acta Neuropathologica Comm*. 2016;4:121.

Capítulo 1: La genética de las RYR-1-RD

Amburgey K. ABC's of *RYR1* [El abecedario del RYR1]. Presentado en la RYR-1 Family Conference.

Amburgey K, Bailey A, Hwang JH, et al. Genotype-phenotype correlations in recessive *RYR1*-related myopathies. [Correlaciones genotipo-fenotipo en miopatías recesivas relacionadas con el RYR-1] *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:117.

Bharucha-Goebel DX, Santi M, Medne L, et al. Severe congenital RYR1-associated myopathy: the expanding clinicopathologic and genetic spectrum. [Miopatía congénita severa asociada al RYR1: el espectro clínico-patológico y genético en expansión] *Neurología*. 2013;80:1584-1589.

Gráfico de cromosomas tomado del Laboratorio Nacional de Los Alamos: **https://www.lanl.gov/about/_assets/images/timeline-19.jpg**.

Genetics Home Reference. ¿Cuáles son las diferentes formas en que se puede heredar una enfermedad genética? Consultado el 14 ene 2020 en **https://ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance/inheritancepatterns**

Gonorazky HD, Bonnemann CG, Dowling JJ. The genetics of congenital myopathies. [La genética de las miopatías congénitas] En Geschwind DH, Paulson HL, Klein C (eds). *Handbook of Clinical Neurology: Neurogenetics Part II (Manual de Neurología Clínica: Neurogenética Parte II)*. Elsevier, 2018. Págs. 549-564.

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreiro A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217. º Taller Internacional de la ENMC: *RYR1*-related myopathies [Miopatías relacionadas con el RYR1], Naarden, The Netherlands, del 29 al 31 de enero de 2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction [Miopatías congénitas: trastornos de acoplamiento excitación-contracción y contracción muscular] *Nature Reviews Neurology*. 2018;14:151-167.

Klein A, Lillis, Munteanu I, et al. Clinical and genetic findings in a large cohort of patients with ryanodine receptor 1 gene-associated myopathies. [Hallazgos clínicos y genéticos en una gran cohorte de pacientes con miopatías asociadas al gen del receptor de ryanodine 1] *Hum Mutat*. 2012;33:981-988.

Lynch PJ, Tong J, Lehane M, et al. A mutation in the transmembrane/luminal domain of the ryanodine receptor is associated with abnormal Ca2+ release channel function and severe central core disease. [Una mutación en el dominio transmembrana/luminal del receptor de rianodina se asocia con una función anormal de los canales de liberación de Ca2+ y una grave enfermedad de los cuerpos centrales]. *Proc Natl Acad Sci* U S A. 1999;96:4164-4169.

Santulli G, Lewis DR, Marks AR. Physiology and pathophysiology of excitation-contraction coupling: the functional role of ryanodine receptor. [Fisiología y fisiopatología del acoplamiento excitación-contracción: el papel funcional del receptor de rianodina]. J Muscle Res Cell Motil. 2017;38:37-45

Todd JJ, Sagar V, Lawal TA, et al. Correlation of phenotype with genotype and protein structure in RYR1-related disorders. [Correlación del fenotipo con el genotipo y la estructura de la proteína en los trastornos relacionados con el RYR1]. J Neurol. 2018;2506-2524.

Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms [Revisión de la vía RYR1 y los patomecanismos asociados.] *Acta Neuropathologica Comm*. 2016;4:121.

Capítulo 2: Características clínicas de las RYR-1-RD

Dowling J. RYR1 myopathies. [Miopatías del RYR1] Presentado en la RYR-1 International Family Conference, Baltimore, MD, 2016

Foley AR. Introduction to RYR1-related diseases. [Introducción a las enfermedades relacionadas con el RYR1]. Presentado en la RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreiro A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217. º Taller Internacional de la ENMC: *RYR1*-related myopathies [Miopatías relacionadas con el RYR-1],

Naarden, The Netherlands, del 29 al 31 de enero de 2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction [Miopatías congénitas: trastornos de acoplamiento excitación-contracción y contracción muscular] *Nature Reviews Neurology*. 2018;14:151-167.

Klein A, Lillis, Munteanu I, et al. Clinical and genetic findings in a large cohort of patients with ryanodine receptor 1 gene-associated myopathies. [Hallazgos clínicos y genéticos en una gran cohorte de pacientes con miopatías asociadas al gen del receptor de ryanodine 1] *Hum Mutat*. 2012;33:981-988.

Lynch PJ, Tong J, Lehane M, et al. A mutation in the transmembrane/luminal domain of the ryanodine receptor is associated with abnormal Ca2+ release channel function and severe central core disease. [Una mutación en el dominio transmembrana/luminal del receptor de rianodina se asocia con una función anormal de los canales de liberación de Ca2+ y una grave enfermedad de los cuerpos centrales]. *Proc Natl Acad Sci* U S A. 1999;96:4164-4169.

Santulli G, Lewis DR, Marks AR. Physiology and pathophysiology of excitation-contraction coupling: the functional role of ryanodine receptor. [Fisiología y fisiopatología del acoplamiento excitación-contracción: el papel funcional del receptor de rianodina]. *J Muscle Res Cell Motil*. 2017;38:37-45.

Snoeck M, van Engelen BGM, Kusters B, et al. RYR1-related myopathies: a wide spectrum of phenotypes throughout life. [Miopatías relacionadas con el RYR1: un amplio espectro de fenotipos a lo largo de la vida]. *Eur J Neurol*. 2015;22;1094-1112.

Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. [Declaración de consenso sobre el estándar de cuidado de las miopatías congénitas]. *J Child Neurol*. 2012;27:363-382.

Wicklund MP. Myopathies and muscular dystrophies. [Miopatías y distrofias musculares]. Presentado en la RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms [Revisión de la vía RYR1 y los patomecanismos asociados.] *Acta Neuropathologica Comm*. 2016;4:121.

Capítulo 3: La función del calcio y el receptor de Rianodina en las RYR-1-RD

Dirksen R. Role of calcium in RYR-1 myopathy, made ridiculously simple. [La función del calcio en la miopatía por el RYR-1, ridículamente simplificada]. Presentado en la RYR-1 International Family Conference, Baltimore, MD, 2016

Entrevista a Robert Dirksen por Nicole Wallace: Role of Calcium in RYR-1 Myopathy. [La función del calcio en la miopatía del RYR-1]

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreiro A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217. º Taller Internacional de la ENMC: RYR1-related myopathies [Miopatías relacionadas con el RYR-1], Naarden, The Netherlands, del 29 al 31 de enero de 2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-

contraction coupling and muscle contraction [Miopatías congénitas: trastornos de acoplamiento excitación-contracción y contracción muscular] *Nature Reviews Neurology*. 2018;14:151-167.

Organización Nacional de Trastornos Raros [National Organization for Rare Disorders]. Base de datos de enfermedades raras: Enfermedades relacionadas con el RYR-1 Consultado el 21 nov 2019 en **https://rarediseases.org/rare-diseases/ryr-1-related-diseases/**

Santulli G, Lewis DR, Marks AR. Physiology and pathophysiology of excitation-contraction coupling: the functional role of ryanodine receptor. [Fisiología y fisiopatología del acoplamiento excitación-contracción: el papel funcional del receptor de rianodina]. *J Muscle Res Cell Motil*. 2017;38:37-45

Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms [Revisión de la vía RYR1 y los patomecanismos asociados.] *Acta Neuropathologica Comm*. 2016;4:121.

Capítulo 4: Hipertermia maligna (MH)

Alvarellos ML, Krauss RM, Wilke RA, Altman RB, Klein TE. Resumen de PharmGKB: Very Important Pharmacogene information for RYR1. [Información farmacológica muy importante del RYR1]. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26:138-144.

Entrevista a Sheila Riazi por Nicole Wallace.

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreiro A, Muntoni F, RYR-1 Myopathy Consortium. 217. º Taller Internacional de la ENMC: *RYR1*-related myopathies [Miopatías relacionadas con el RYR1], Naarden, The Netherlands, del 29 al 31 de enero de 2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.

Knoblauch M, Dagnino-Acosta A, Hamilton SL. Mice with RYR1 mutation (Y524S) undergo hypermetabolic response to simvastatin. [Los ratones con mutación RYR1 (Y524S) experimentan una respuesta hipermetabólica a la simvastatina]. *Skelet Muscle*. 2013;3:22.

Litman R. Hipertermia maligna Presentado en la RYR-1 International Family Conference, Baltimore, MD, 2016

Lotteau S, Ivarsson N, Yang Z, et al. A mechanism for statin-induced susceptibility to myopathy. [Un mecanismo de susceptibilidad a la miopatía inducida por estatinas]. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4:509-523.

Organización Nacional de Trastornos Raros Base de datos de enfermedades raras: Hipertermia maligna Consultado el 21 nov 2019 en **https://rarediseases.org/rare-diseases/malignant-hyperthermia**

Riazi S. Hipertermia maligna Presentado en la RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Rosenberg H, Sambuughin N, Riazi S, Dirksen R. Susceptibilidad a la hipertermia maligna En Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds). *GeneReviews®* [Internet]. Seattle, Washington: University of Washington, Seattle, 1993-2017.

Santulli G, Lewis DR, Marks AR. Physiology and pathophysiology of excitation-contraction coupling: the functional role of ryanodine receptor. [Fisiología y fisiopatología del

acoplamiento excitación-contracción: el papel funcional del receptor de rianodina]. *J Muscle Res Cell Motil*. 2017;38:37-45.

Voermans NC, Snoeck M, Jungbluth H. RYR-1 related rhabdomyolysis: a common but probably underdiagnosed manifestation of skeletal muscle ryanodine receptor dysfunction. [La rabdomiólisis relacionada con el RYR-1: una manifestación común pero probablemente subdiagnosticada de la disfunción del receptor de ryanodine del músculo esquelético]. *Revue Neurologique*. 2016;172:546-558.

Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms [Revisión de la vía RYR1 y los patomecanismos asociados.] Acta Neuropathologica Comm. 2016;4:121.

Capítulo 5: Los Pulmones/Neumología

Foley AR. Introduction to RYR1-related diseases. [Introducción a las enfermedades relacionadas con el RYR1]. Presentado en la RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Mayer H. Atención respiratoria preventiva en la distrofia muscular congénita. Presentado en la RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. [Declaración de consenso sobre el estándar de cuidado de las miopatías congénitas]. *J Child Neurol*. 2012;27:363-382.

Capítulo 6: Los huesos y las articulaciones/Ortopedia

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreiro A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217. º Taller Internacional de la ENMC: RYR1-related myopathies [Miopatías relacionadas con el RYR-1], Naarden, The Netherlands, del 29 al 31 de enero de 2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction [Miopatías congénitas: trastornos de acoplamiento excitación-contracción y contracción muscular] *Nature Reviews Neurology*. 2018;14:151-167.

Organización Nacional de Trastornos Raros Base de datos de enfermedades raras: Enfermedades relacionadas con el RYR-1 Consultado el 21 nov 2019 en **https://rarediseases.org/rare-diseases/ryr-1-related-diseases/**

Spiegel D. Consideraciones ortopédicas en las miopatías RYR1: contracturas, cadera y columna vertebral. Presentado en la RYR1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. [Declaración de consenso sobre el estándar de cuidado de las miopatías congénitas]. *J Child Neurol*. 2012;27:363-382.

Capítulo 7: Comer, deglutir y hablar

Foley AR. Introduction to RYR1-related diseases. [Introducción a las enfermedades relacionadas con el RYR1]. Presentado en la RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Johns Hopkins Medicine. Swallowing exercises: closure of the larynx exercises. [Consideraciones ortopédicas en las miopatías RYR-1: contracturas, cadera y columna vertebral]. Consultado el 17 feb 2020 en **https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/swallowing-exercises-closure-of-the-larynx-exercises**

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction [Miopatías congénitas: trastornos de acoplamiento excitación-contracción y contracción muscular] *Nature Reviews Neurology*. 2018;14:151-167.

Miller K, Plowman EK, Gray LT. Living with ALS: adjusting to swallowing changes and nutritional management. [Vivir con ALS: cómo adaptarse a los cambios en la deglución y a la estión nutricional]. *Living with ALS Resource Guide*. Consultado el 17 feb 2020 en **http://www.alsa.org/assets/pdfs/living-with-als-manuals/lwals_08_2017.pdf**

Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas y Apoplejía. Motor neuron diseases fact sheet. [Hoja de datos sobre enfermedades de las neuronas motoras] Consultado el 17 feb 2020 en **https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Motor-Neuron-Diseases-Fact-Sheet**

Organización Nacional de Trastornos Raros Base de datos de enfermedades raras: Enfermedades relacionadas con el RYR-1 Consultado el 21 nov 2019 en **https://rarediseases.org/rare-diseases/ryr-1-related-diseases/**

Referencia. How many muscles does it take to speak? [¿Cuántos músculos se necesitan para hablar?] Consultado el 17 feb 2020 en **https://www.reference.com/science/many-muscles-speak-f1459ad6bd92c8b8**

Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. [Declaración de consenso sobre el estándar de cuidado de las miopatías congénitas]. *J Child Neurol*. 2012;27:363-382.

Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms [Revisión de la vía RYR1 y los patomecanismos asociados.] *Acta Neuropathologica Comm*. 2016;4:121.

Capítulo 8: Consideraciones para la escuela

Hughes T. Servicios escolares para niños con RYR-1. Presentado en la RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Hughes T, Mazzotta M. Targeted and intensive mental health services. [Servicios de salud mental específicos e intensivos]. In Suldo PL, Doll B (eds). *Accessing Targeted and Intensive Mental Health Services: A School-Based Approach*. [Acceder a los Servicios de Salud Mental Específicos e Intensivos: un enfoque basado en la escuela] Reino Unido: Oxford University Press. (in press)

Lee AMI. The 13 disability categories under IDEA. [Las 13 categorías de discapacidad conforme a la IDEA]. Consultado el 18 feb 2020 en **https://www.understood.org/en/school-learning/special-services/special-education-basics/conditions-covered-under-idea**

¿Qué es un Plan 504? Consultado el 18 feb 2020 en **https://www.understood.org/en/school-learning/special-services/504-plan /what-is-a-504-plan**

Oficina de Educación Especial y Servicios de Rehabilitación, Departamento de Educación de

los Estados Unidos (Office of Special Education and Rehabilitative Services, U.S. Department of Education). Estimado colega, Consultado el 18 feb 2020 en **https://www.wrightslaw.com/law/osers/fape.acad.content.close.gap.1117.2015.pdf**

Wright P. Advocating for your child—getting started [Abogar por su hijo: cómo empezar]. Consultado el 19 feb 2020 en **https://www.wrightslaw.com/advoc/articles/advocacy.intro.htm**

Capítulo 9: La actividad física y la fisioterapia (PT)

Hedermann G, Vissing CR, Heje K, Preisler N, Witting N, Vissing J. Aerobic training in patients in congenital myopathy. [Entrenamiento aeróbico en pacientes con miopatía congénita] *PLoS One*. 2016;11:e0146036.

Muscular Dystrophy News. 3 types of exercises for slow-progressing muscular dystrophy. [3 tipos de ejercicios para la distrofia muscular de progresión lenta]. Consultado el 12 feb 2020 en **https://musculardystrophynews.com/social-clips/2016/12/21/3-types-of-exercises-for-slow-progressing-muscular-dystrophy/**

Salanova M, Schiffl G, Rittweger J, Felsenberg D, Blottner D. Ryanodine receptor type-1 (RyR1) expression and protein S-nitrosylation pattern in human soleus myofibres following bed rest and exercise countermeasure [Expresión del receptor de rianodina tipo 1 (RyR1) y patrón de nitrosilación de la proteína S en las miofibras del sóleo humano tras el reposo en cama y la compensación del ejercicio]. *Histochem Cell Biol*. 2008;130:105-118.

Spiegel D. Consideraciones ortopédicas en las miopatías RYR1: contracturas, cadera y columna vertebral. Presentado en la RYR1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. [Declaración de consenso sobre el estándar de cuidado de las miopatías congénitas]. *J Child Neurol*. 2012;27:363-382.

Weil R. Resistance training [Entrenamiento de resistencia]. *eMedicineHealth*. Consultado el 12 feb 2020 en **https://www.emedicinehealth.com/strength_training/article_em.htm#facts_you_should_know_about_resistance_training**

Capítulo 10: ¿Hay algún tratamiento para las RYR-1-RD?

Andersson DC, Betzenhauser MJ, Reiken S, et al. Ryanodine receptor oxidation causes intracellular calcium leak and muscle weakness in aging [La oxidación de los receptores de Rianodina causa una filtración de calcio intracelular y debilidad muscular en el envejecimiento]. *Cell Metab*. 2011;14:196-207.

Bellinger AM, Reiken S, Dura M, et al. Remodeling of ryanodine receptor complex causes “leaky” channels: a molecular mechanism for decreased exercise capacity [La remodelación del complejo de receptores de ryanodine causa canales con "filtraciones": un mecanismo molecular para la disminución de la capacidad de ejercicio]. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:2198-2202.

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreiro A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217. º Taller Internacional de la ENMC: RYR1-related myopathies [Miopatías relacionadas con el RyR1], Naarden, The Netherlands, del 29 al 31 de enero de 2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction [Miopatías congénitas: trastornos de acoplamiento excitación-contracción y contracción muscular] *Nature Reviews Neurology*. 2018;14:151-167.

Kushnir A, Todd JJ, Witherspoon JW, et al. Intracellular calcium leak as a therapeutic target for RYR1-related myopathies [Filtración de calcio intracelular como objetivo terapéutico para las miopatías relacionadas con el RYR1]. *Acta Neuropathologica*. 31 marzo 2020. doi: 10.1007/s00401-020-02150-w. Epub antes de la impresión.

Lagor WR. Targeted removal of pathogenic RYR1 alleles [Eliminación selectiva de los alelos patógenos del RYR1]. Presentado en la reunión del RYR SAB, el 7 de diciembre de 2019.

Lawal TA, Todd JJ, Meilleur KG. Ryanodine receptor 1-related myopathies: diagnostic and therapeutic approaches [Miopatías relacionadas con el receptor Ryanodine 1: enfoques diagnósticos y terapéuticos] *Neurotherapeutics*. 2018;15:885-899.

Rees HA, Liu DR. Base editing: precision chemistry on the genome and transcriptome of living cells [Edición de bases: química de precisión en el genoma y transcriptoma de las células vivas]. *Nat Rev Genet*. 2018;19:770-788.

Todd JJ, Lawal TA, Witherspoon JW, et al. Randomized controlled trial of N-acetylcysteine therapy for RYR1-related myopathies [abstract] [Ensayo controlado aleatorio del tratamiento con N-acetilcisteína para las miopatías relacionadas con el RYR1 (resumen)] *Neurología*. 15 ene 2020. En línea antes de la impresión.

Urnov FD. Prime time for genome editing? [¿El mejor momento para la edición del genoma?] *N Engl J Me*d. 2020;382:481-484.