

REVISIÓN DE TEMA

Canalopatías epilépticas

JAIME CARRIZOSA MOOG, WILLIAM CORNEJO OCHOA

Se hace una revisión actualizada sobre las epilepsias debidas a alteraciones de los diferentes canales iónicos, con énfasis en su presentación clínica y genotipificación. Se plantean someramente las bases del enfoque farmacológico del tratamiento.

PALABRAS CLAVE

CANALOPATÍAS

EPILEPSIA

GENOTIPIFICACIÓN

FENOTIPIFICACIÓN

TRATAMIENTO

CANALOPATÍAS EPILEPTICAS

Historia

DESDE HACE APROXIMADAMENTE 5 DÉCADAS se reconoce la importancia de los canales de iones en la generación y transmisión de señales en el sistema nervioso central. Hodgkin y Huxley recibieron por ello el premio Nóbel en 1963 (1). La introducción

.....
JAIME CARRIZOSA MOOG, Neurólogo Infantil, Profesor Auxiliar; WILLIAM CORNEJO OCHOA, Neurólogo Infantil, Profesor Titular, Epidemiólogo Clínico. Grupo de Epilepsia, Departamento de Pediatría y Puericultura, Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

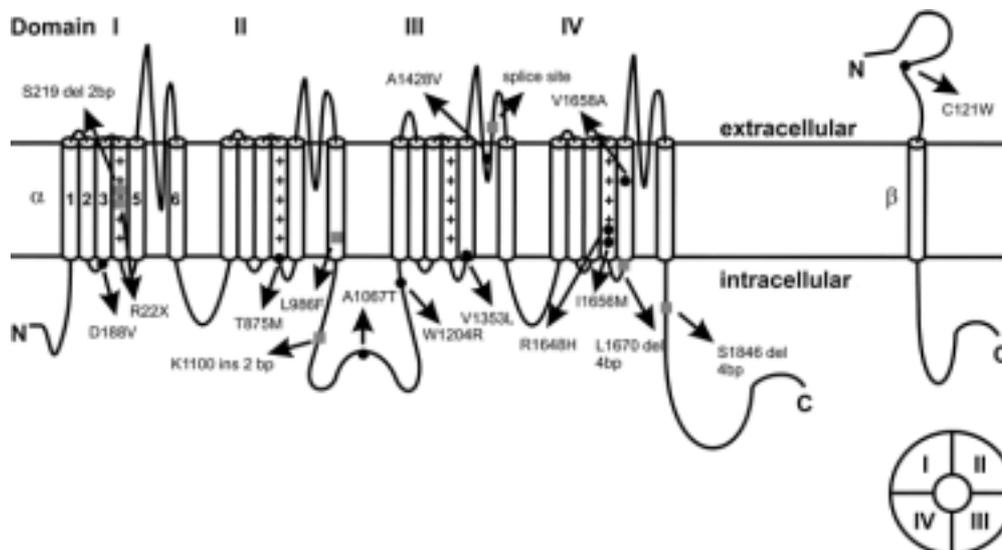
de métodos electrofisiológicos para el estudio más exhaustivo de los canales iónicos produjo una verdadera explosión de proyectos de investigación en diferentes sistemas. Hace 30 años los doctores Katz, von Euler y Axelrod demostraron la necesidad del calcio para la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular (2). En 1991 los investigadores Neher y Sakmann recibieron también el premio Nóbel por lograr demostrar el paso de corriente por un solo canal de iones (3). En los últimos 20 años las técnicas moleculares en genética han permitido la identificación y secuenciación de los genes y mutaciones de varios canales iónicos. En 1986 se publicó la secuencia completa de ADN que codifica un canal de sodio.

Los canales de iones son esenciales para varias funciones celulares como la comunicación neuronal, la contracción muscular, la conducción sensitiva y la secreción endocrina. La primera canalopatía

se describió en el músculo esquelético en la miotonía congénita en 1970; sin embargo, sólo en 1994 se logró identificar la mutación del canal de cloro responsable de esta enfermedad.

Los canales iónicos son una clase heterogénea de complejos proteicos, responsables de la generación y de la mediación de señales entre las membranas celulares excitables. Esas proteínas se insertan en la capa bilipídica, permitiendo el paso selectivo de iones. Su configuración es variable; sin embargo, en el caso del canal de sodio se divide en subunidades alfa y beta. La subunidad alfa está compuesta por cuatro dominios que a su vez están compuestos por seis segmentos. Los dominios se unen para configurar el poro central. Se reconoce que el segmento cuatro es el sensor de voltaje y que en la subunidad alfa se encuentra el receptor de acetilcolina (Figura 1) (4,5).

Figura 1
CANAL DE SODIO MEDIADO POR VOLTAJE



Se observan las subunidades alfa y beta que al fusionarse configuran el poro central; los cuatro dominios con sus respectivos segmentos, de los cuales el cuarto es el sensor de voltaje. Los círculos son la referencia de mutaciones de GEFS+ y los cuadrados son mutaciones de EMSL (5).

Clasificación

EXISTEN BÁSICAMENTE TRES TIPOS de canales iónicos:

1. Mediados por voltaje

EL ESTÍMULO PARA ACTIVAR ESTOS CANALES es el gradiente de voltaje a través de la membrana. Los canales conocidos ampliamente en este sentido son los de potasio (K^+), sodio (Na^+), calcio (Ca_2^+) y cloro (Cl^-).

Los canales de potasio son reguladores de la excitabilidad celular y juegan un papel importante en la función y farmacología de los sistemas nervioso y cardiovascular conduciendo predominantemente el potasio en una sola dirección. Se han identificado hasta el momento más de 70 genes codificadores de canales de potasio (6).

Los canales de sodio son casi exclusivamente selectivos para el paso de sodio y tienen escasa permeabilidad para otros aniones o cationes. Se clasifican en tipos 1, 2, 3, $\mu 1$, H1 y PN3. Los tipos 1, 2 y 3 se expresan fundamentalmente en el sistema nervioso central (SNC) y el $\mu 1$ en el músculo esquelético. Estos canales son responsables de la rápida conducción del impulso nervioso. Un gen único del cromosoma 19 codifica la subunidad beta que se expresa en el SNC, el corazón y el músculo esquelético. La subunidad alfa configura gran parte de la estructura funcional del canal de sodio (5).

La despolarización de la membrana activa los canales de calcio permitiendo el paso exclusivo de iones de calcio, el cual activa varios procesos intracelulares como la contracción muscular o la secreción de neurotransmisores. Estos canales también tienen una función relevante en la transmisión del impulso nervioso. Durante el potencial de membrana de reposo se mantienen cerrados, pero con potenciales más positivos tienden a abrirse y se inactivan con

despolarizaciones prolongadas o por acúmulo intracelular de calcio. La clasificación de los canales de calcio incluye los de tipo L, N, P/Q, P y T, que tienen funciones, propiedades, localizaciones y agentes bloqueadores específicos.

Los canales de cloro regulan los potenciales de membrana y sirven de señales celulares. Al conformar un poro acuoso de difusión permiten el paso pasivo de cloro por la capa bilipídica. Los canales se activan también por las concentraciones de magnesio y calcio y por el volumen celular (7).

2. Mediados por transmisores o ligandos

Los canales mediados por transmisores se describen en la tabla 1.

3. Mediados por factores mecánicos como estiramiento o presión

Las canalopatías producen varios tipos de enfermedades neurológicas como se describe en la tabla 2 (8-14).

Canalopatías epilépticas

LA MAYORÍA DE LAS EPILEPSIAS IDIOPÁTICAS, a las cuales se les conoce la base molecular genética, son canalopatías cuyas mutaciones producen una disrupción en la transmisión eléctrica normal. Los estudios *in vitro* realzan los hallazgos compatibles con hiperexcitabilidad que se puede deber a una exagerada o menguada función del canal específico. Entre las epilepsias debidas a canalopatías se encuentran (Tabla 3) (15,16):

- Epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus
- Epilepsia autosómica dominante nocturna del lóbulo frontal
- Convulsiones familiares neonatales benignas

- Epilepsia mioclónica severa del lactante de Dravet
- Epilepsia mioclónica juvenil autosómica dominante
- Ausencias infantiles con convulsiones febriles
- Convulsiones neonatales e infantiles benignas familiares

Epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus (GEFS+)

SCHEFFER Y BERKOVIC (17) describieron en la década de los años 90 del siglo XX un síndrome epiléptico caracterizado por la presencia de convulsiones febriles que persisten más allá de los 6 años de edad y que con frecuencia continúan con convulsiones tónico-clónicas generalizadas (CTCG) afebriles hasta la adolescencia. Entre los antecedentes familiares es frecuente la presencia de convulsiones febriles y de epilepsia con CTCG afebriles. Sin embargo, en la medida en que se han descrito más familias con esta epilepsia, se ha ampliado el espectro fenotípico con variedad de tipos de crisis como ausencias, mioclonias y crisis focales o atónicas; presencia de retardo mental y duración incluso hasta la edad adulta. Los hallazgos electroencefalográficos son habitualmente las descargas de punta-onda lenta o polipunta-onda lenta a 3 ciclos por segundo.

El modo de herencia es autosómico dominante. Hasta el momento se ha comprometido en su fisiopatología la alteración de los canales de sodio y un compromiso del receptor GABA. Una mutación de la GEFS+ se ubica en el gen de la subunidad beta del canal de sodio (SCN1B) en el cromosoma 19q. Esta subunidad tiene un papel importante en acelerar e inactivar el canal en mención. Consecuentemente los canales afectados con una sustitución de un aminoácido debida a esta mutación, van a tener una cinética de inactivación más prolongada que los canales normales. Otra

mutación de GEFS+ se ha encontrado en el gen que codifica la subunidad alfa del canal de sodio (SCN1A) en el cromosoma 2q. Esta subunidad tiene como función el paso rápido e inactivante de la corriente de sodio que depende del voltaje, cumpliendo un papel importante en la fase de despolarización del potencial de acción. La evidencia electrofisiológica sugiere en este caso que la inactivación de la corriente se enlentece o que la recuperación de la inactivación se acelera; en las dos circunstancias existe una mayor disponibilidad de la corriente de sodio, lo que podría llevar a un estado de hiperexcitabilidad a algunas neuronas inhibitorias, que tienen alta frecuencia de descargas. Recientemente se describió una mutación en el gen SCN2A que al parecer produce un efecto similar al descrito con las mutaciones SCN1A. En forma similar, una mutación del SCN2A en ratones llevó a convulsiones espontáneas en estos animales, asociándose además con gliosis, pérdida neuronal en el hipocampo y a un incremento de las corrientes de sodio no activantes en las neuronas hipocámpales CA1. La cuarta alteración genética de GEFS+ afecta la subunidad gama 2 del receptor de GABA (GABRG2). Los receptores GABA A son canales de cloro responsables de la neurotransmisión inhibitoria rápida. Al parecer la mutación de este receptor (K289M) promueve la hiperexcitabilidad al relajarse la inhibición promovida por este neurotransmisor. Como se observa, existe heterogeneidad genética como explicación a un fenotipo similar (17-28).

Convulsiones neonatales familiares benignas

TEUBEL Y RETT identificaron este síndrome. Las convulsiones aparecen entre el segundo y tercer días de vida en recién nacidos aparentemente sanos. Las crisis se caracterizan por ser de tipo clónico lateralizadas que se propagan de uno a otro hemicuerpo, acompañadas de apneas y movimientos oculares; son de breve duración y suelen desaparecer después del séptimo día hasta 15 semanas después. El electroencefalograma

puede ser normal o demostrar paroxismos theta de predominio rolándico tanto en vigilia como en el sueño. El pronóstico del desarrollo psicomotor a largo plazo es bueno y cerca de un 14% presentan posteriormente una epilepsia.

Este trastorno es de herencia autosómica dominante con alta penetrancia. Los genes relacionados codifican canales de potasio en los cromosomas 20q13.3 y 8q24. La mayoría de los pacientes presentan mutaciones en los genes KCNQ2 y KCNQ3. Los canales mutados se abren más lentamente y se cierran en forma precoz con una menor sensibilidad al voltaje. Esta anomalía funcional altera la corriente M, que es un regulador muy relevante en la excitabilidad neuronal. Si bien la heterogeneidad genética de este síndrome es evidente, no lo era su presentación fenotípica. Sin embargo, se observó que la mutación específica R207W del gen KCNQ2 no sólo produce las características clínicas descritas, sino que luego se presentan mioquimias, constituyendo así una variante fenotípica. Esta mutación afecta el sensor de voltaje transmembrana del canal de potasio, el cual dependerá de voltajes de membrana más positivos. La disminución de la activación de muchos canales de potasio parece ser la explicación de la mioquimia. Al realizar los estudios genéticos de varias personas afectadas con las convulsiones neonatales familiares benignas, no siempre se ha logrado detectar la mutación en los canales mencionados, lo que sugiere que existen genes o mutaciones no identificados para este síndrome (29-34).

Epilepsia mioclónica severa del lactante (EMSL)

LA EMSL, descrita ampliamente por Dravet, se caracteriza por presentar en los primeros dos años de vida convulsiones febriles prolongadas, que pueden acompañarse al mismo tiempo o continuarse a los pocos meses por mioclonías. El cuadro clínico epiléptico se complementa con CTCG o crisis focales. Con mucha frecuencia el trata-

miento antiepiléptico es inefectivo. El desarrollo psicomotor se detiene o en muchos casos sufre regresión. En varios pacientes se encuentra ataxia en la evaluación clínica. Se postula que cerca de un 30% de los afectados tienen antecedentes familiares de epilepsia o convulsiones febriles.

El estudio de las familias con GEFS+ llevó a la descripción de las primeras 7 mutaciones de novo de la EMSL. Se han descrito otras 34 mutaciones de este síndrome en el gen del canal de sodio SCN1A. Muchas de estas mutaciones alteran la proteína y rara vez permiten la recurrencia en otros pacientes con EMSL. La gran diferencia entre las mutaciones de novo es difícil de compaginar con el hallazgo clínico de tener varios familiares afectados con otro tipo de convulsiones como GEFS+. Lo anterior puede sugerir que los genes de GEFS+ interactúan con genes modificadores en otros lugares del genoma. Las mutaciones truncadas, severas y de novo del SCN1A son la base más frecuente de la EMSL; sin embargo, una etiología oligogénica puede ser la explicación razonable en algunas familias con GEFS+ con miembros con fenotipo de EMSL (35-37).

Epilepsia autosómica dominante nocturna del lóbulo frontal (EADNLF)

SE TRATA DE UNA EPILEPSIA FAMILIAR caracterizada por crisis comiciales durante el sueño con manifestaciones motoras, despertares, posturas anómalas, sacudidas violentas o actividades rítmicas. Su duración puede ser breve con un estado posictal imperceptible, aunque pueden repetir varias veces en la noche en forma de salvas. Las convulsiones se inician habitualmente a los 10 años, aunque existe un rango entre los 2 y los 50 años. Las crisis ocurren al inicio de la conciliación del sueño en el 58%, a media noche en el 48% y durante la siesta en el 30% de los pacientes. La frecuencia ictal es de 7 crisis por noche en promedio, aunque el 9% padecen más de 20 crisis y un 2% más de 50 crisis por noche. La duración de los fenómenos paroxis-

ticos es en promedio de 74 segundos pero en el 47% es menor de un minuto. En el 70% de los casos existe un aura somatosensorial con temblor cefálico, de extremidades o generalizado asociado a síntomas visuales, vertiginosos, auditivos, psíquicos o autonómicos. Las crisis pueden empezar con un gruñido o gemido, permaneciendo con los ojos abiertos y fijos, con automatismos manuales u orales y actividad motora imparable con rigidez, clonías, intentos de levantarse o sentarse. En el 80% de los casos la conciencia puede estar preservada, aunque sin capacidad de contestar o controlarse, pero pudiendo referir posteriormente lo vivido durante las crisis. Entre los desencadenantes se encuentran el estrés y el cansancio. La función cognitiva suele preservarse. Los estudios neuroimagingológicos son normales y el electroencefalograma registra un foco mesial orbitario con frecuente generalización rápida, aunque a menudo puede ser normal. El tratamiento con carbamazepina es eficaz, mientras que el ácido valproico puede empeorar las crisis. El tratamiento con carbamazepina está justificado por algunos estudios experimentales en ratas, en las que este medicamento potencia la síntesis y la eliminación de acetilcolina en el hipocampo y el núcleo estriado.

Es un trastorno autosómico dominante con alta penetrancia, hasta del 75%, y con gran variabilidad intrafamiliar. Se han descrito familias de varias zonas geográficas como Australia, Canadá, Francia, España, Noruega e Italia. En algunas familias se encontró una mutación en el receptor nicotínico de acetilcolina en el canal de sodio. El gen que codifica la subunidad alfa 4 del receptor está ligado al cromosoma 20q13.2-q13.3 y se denomina CHRNA4. La mutación predispone a una menor afinidad de la acetilcolina por el receptor, así como a una disminución del paso de calcio por la membrana. Se han descrito otros dos genes involucrados en la EADNLF en los cromosomas 15q24 (CHRNA3) y 1p21.1-q21(CHRNB2). Se cree que el papel de los receptores nicotínicos sea presi-

náptico, regulando la liberación de glutamato y dopamina. El mecanismo por el cual estas mutaciones producen el síndrome no ha sido esclarecido del todo (10,38-41).

Epilepsia mioclónica juvenil autosómica dominante (EMJ)

SÓLO UN GRUPO MUY ESCASO DE FAMILIAS con EMJ presenta una mutación del receptor GABA A. El análisis de secuenciación indica que los individuos afectados son heterocigotos para la sustitución de citosina por adenina, lo que produce un cambio de la tripleta GCC (alanina) a GAC (ácido aspártico). Este residuo de alanina se ubica normalmente en el tercer dominio de la proteína transmembrana y se conserva en todas las subunidades alfa de los receptores GABA A de las diferentes especies. Los receptores GABA A son canales de cloro activados por ligandos, que promueven la inhibición sináptica rápida del cerebro. La mutación de la subunidad alfa1 de este receptor (GABRA1:A322D) disminuye la amplitud de las corrientes activadas por GABA y podría ser parte del mecanismo fisiopatológico de este síndrome. Existen otros loci candidatos para la EMJ en los cromosomas 6p21 y 15q14. Es posible que este último locus codifique para el gen de sodio con receptor nicotínico CHRNA7, que facilita el paso de calcio y no de sodio. Se ha sugerido que la mutación de los genes GABA B R1 a y b, localizados en el locus 6p21 podría ser el sustrato de familias de Los Ángeles y Berlín con EMJ y ausencias (42-44).

Ausencias infantiles con convulsiones febriles

UNA FAMILIA PRESENTABA EL CUADRO CLÍNICO de convulsiones febriles y posteriormente ausencias típicas de la infancia. El estudio genético demostró una mutación en el gen GABRG2 logrando que el receptor quedara casi totalmente inactivo (45,46).

Convulsiones neonatales e infantiles benignas familiares

ESTAS CONVULSIONES son parecidas a las neonatales benignas familiares; sin embargo, su inicio puede ocurrir en el primer año de vida en un lactante previamente sano. A diferencia de las convulsiones neonatales puras que se deben a mutaciones en los canales de potasio KCNQ2 y KCNQ3, en este trastorno la mutación se encuentra en el gen del canal de sodio SCN2A. Hasta el momento se han identificado dos mutaciones, L1330F y L1563V, las cuales llevan a cambios de la secuencia de aminoácidos de las proteínas del canal; de ello se infiere que la hiperexcitabilidad se pudiera deber a una reducción en la tasa de inactivación del canal (47).

Otras epilepsias

OTROS TIPOS DE EPILEPSIAS requieren comprobación de que el defecto subyacente sea en realidad una canalopatía como en el caso de la epilepsia mioclónica progresiva de Unverricht-Lundborg. El gen de esta enfermedad se ubica en el cromosoma 21q,

que guarda gran similitud con el canal de sodio. Algunos casos de síndrome de Rasmussen se deben a una anomalía de la subunidad GluR3 del receptor AMPA del canal de sodio. En el síndrome de Angelman una mutación del gen GABRB3 localizado en el locus 15q11-q13 podría explicar la epilepsia en estos individuos (48-50).

Tratamiento de las canalopatías epilépticas

EL ESTUDIO DE LAS DIFERENTES MUTACIONES en los genes de los canales iónicos, no sólo explica parte de la fisiopatología y en algunos casos el fenotipo, sino que va orientado a indagar sobre el tratamiento más acertado y óptimo. Obviamente en este sentido se está desarrollando un vastísimo campo denominado la farmacogenética, que sin duda alguna va a abrir nuevas perspectivas en el área de las canalopatías epilépticas; va a ser relevante conocer específicamente el genotipo de una persona indicada para iniciar en lo posible el fármaco correspondiente. Un enfoque farmacológico acorde con el conocimiento actual se ilustra en la tabla 4 (10,51-53).

Tabla N° 1
CANALOPATÍAS MEDIADAS POR LIGANDOS

UBICACIÓN DEL LIGANDO	TIPO DE LIGANDO	SELECTIVIDAD IÓNICA
Extracelular	GABA	Cl ⁻ , HCO ₃ ⁻
	Glicina	Cl ⁻ , HCO ₃ ⁻
	Acetilcolina, nicotínico muscular	Na ⁺ , K ⁺ , Ca ₂ ⁺
	Acetilcolina, nicotínico neuronal	Na ⁺ , K ⁺ , Ca ₂ ⁺
	5-HT3	Na ⁺ , K ⁺
	Glutamato, no NMDA	Na ⁺ , K ⁺ , (Ca ₂ ⁺) a
	Glutamato, NMDA	Na ⁺ , K ⁺ , Ca ₂ ⁺
	ATP	Ca ₂ ⁺ , Na ⁺ , K ₊
Intracelular	cGMP (fotorreceptores)	Na ⁺ , K ⁺
	cAMP (neuronas olfatorias)	Na ⁺ , K ⁺
	IP3 Ca ₂ ⁺ (receptor de rianodino)	Ca ₂ ⁺
	1,4,5 trifosfato inositol	Ca ₂ ⁺

Tabla N° 2
CANALOPATÍAS NEUROLÓGICAS

CANALOPATÍA	ENFERMEDAD NEUROLÓGICA
POTASIO	<ul style="list-style-type: none"> ● Neuromiotonía adquirida ● Mioquimia generalizada familiar Ataxia episódica tipo 1 ● Síndromes de hipoacusia hereditaria (Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen, Hipoacusia autosómica dominante tipo 2) ● Convulsiones familiares neonatales benignas ● Parálisis periódica hipokalémica
CALCIO	<ul style="list-style-type: none"> ● Parálisis periódica hipokalémica ● Hipertermia maligna ● Miopatía congénita con susceptibilidad a hipertermia maligna ● Migraña hemipléjica familiar ● Ataxia episódica tipo 2 ● Ataxia espinocerebelosa SCA 6 ● Ausencias con canal de calcio tipo P/Q ● Ceguera nocturna estacionaria ligada al X ● Miopatía "central core" ● Esclerosis lateral amiotrófica por anticuerpos contra canales de calcio ● Miastenia gravis por anticuerpos contra canales de calcio
SODIO	<ul style="list-style-type: none"> ● Parálisis periódica hiperkalémica ● Paramiotonía congénita ● Miotonía congénita de carácter fluctuante ● Síndrome de Andersen ● Miotonía agravada por potasio ● Condrodistrofia miotónica o Síndrome de Schwartz-Jampel ● Epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus ● Epilepsia mioclónica severa del lactante ● Epilepsia autosómica dominante del lóbulo frontal ● Convulsiones neonatales e infantiles benignas familiares
COLORO	<ul style="list-style-type: none"> ● Miotonía congénita ● Enfermedad de Thomsen ● Miotonía de Becker ● Epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus ● Epilepsia mioclónica juvenil autosómica dominante ● Epilepsia de ausencias infantiles con convulsiones febriles

Tabla N° 3
GENÉTICA DE LAS CANALOPATÍAS EPILEPTICAS

SÍNDROME	CROMOSOMA	GEN	CANAL IÓNICO
Epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus	19q13.1	SCN1B	Na ⁺
	2q24	SCN1A	Na ⁺
	2q24	SCN2A	Na ⁺
	5q	GABRG2	Cl ⁻
Convulsiones neonatales familiares benignas	20q13.3	KCNQ2	K ⁺
	8q24	KCNQ3	K ⁺
Epilepsia autosómica dominante nocturna del lóbulo frontal	20q13.2-q13.3	CHNRA4	Na ⁺ (Ca ₂ ⁺)
	15q24	CHRNA3	Na ⁺ (Ca ₂ ⁺)
	1p21.1q2	CHRN2	Na ⁺ (Ca ₂ ⁺)
Epilepsia mioclónica severa del lactante	2q24	SCN1A	Na ⁺
Epilepsia mioclónica juvenil	5q34	GABRA1	Cl ⁻
	15p?	CHNRA7	Na ⁺ (Ca ₂ ⁺)
	6p21?	GABA B1a y b	K ⁺
Ausencias infantiles con convulsiones febriles	5q	GABRG2	Cl ⁻
Convulsiones neonatales e infantiles familiares benignas	2q24	SCN2A	Na ⁺
Ausencias juveniles	21q21.1?	GRIK1	Na ⁺
Síndrome de Angelman	15q11?	GABRN3	Cl ⁻
Síndrome de Rasmussen	Xq25-26?	GRIA3	Na ⁺
Epilepsia generalizada idiopática	6p21	GABA B R1a/b	K ⁺
	8q24	KCNQ3	K ⁺

Tabla N° 4
ENFOQUE FARMACOLÓGICO DE LAS CANALOPATÍAS EPILEPTICAS

Mecanismo de acción	Antiepilépticos
Facilitación gabaérgica del canal Cl ⁻ GABA – A	FBT, BZD
Inhibición glutamérgica del canal de Na ⁺ KA	TPM
Inhibición glutamérgica del canal de Na ⁺ AMPA	FBT, TPM
Inhibición glutamérgica del canal de Ca ₂ ⁺ NMDA	FBM
Inhibición de canales de Ca ₂ ⁺ talámicos	AV, ESM
Inhibición de canales de Ca ₂ ⁺ L/N/P	FBT, FNT, BZD, TPM
Activación de canales de K ⁺ dependientes de voltaje	FBM, TPM, OXC, ZNS
Inhibición de canales de Na ⁺ dependientes de voltaje	FBT, FNT, CBZ, AV, BZD, LTG, GBP

FBT: fenobarbital, BZD: benzodiazepinas, TPM: topiramato, FBM: felbamato, AV: ácido valproico, ESM: etosuximida, FNT: fenitoína, OXC: oxcarbacepina, ZNS: zonisamida, CBZ: carbamacepina, LTG: lamotrigina, GBP: gabapentina

SUMMARY

EPILEPTIC CHANNELOPATHIES

AN UP TO DATE REVIEW OF THE GENOTYPIC and phenotypic characteristics of epileptic channelopathies is presented and the bases for a pharmacologic approach to treatment are briefly described.

BIBLIOGRAFÍA

- HODGKIN AL, HUXLEY AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol* 1952; 117: 500-544.
- KATZ B. The release of neuronal transmitter substances. Liverpool: Liverpool University Press.
- NEHER E, SAKMANN B. Single channel current recorded from membrane of denervated frog muscle fibers. *Nature* 1976; 260: 799-802.
- HERRANZ JL. Canalopatías: un nuevo concepto en la etiología de las epilepsias. *Bol Pediatr* 2002; 42: 20-30.
- KOEHLING R. Voltage gated sodium channels in epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 1.278-1.295.
- SANGUINETTI MC, SPECTOR PS. Potassium channelopathies. *Neuropharmacology* 1997; 36: 755-762.
- ACKERMAN MJ, CLAPHAM DE. Ion channels basic science and clinical disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 1.575-1.586.
- ZUBERI SM, HANNA MG. Ion channels and neurology. *Arch Dis Child* 2001; 84: 277-280.
- BARCHI RL. Ion channel mutations affecting muscle and brain. *Curr Opin Neurol* 1998; 11: 461-468.
- GRIPPO J, GRIPPO T. Canalopatías en neurología. *Rev Neurol* 2001; 33: 643-647.
- BENNATAR M. Neurological potassium channelopathies. *Q J Med* 2000; 93: 787-797.
- VELEZ MM, CARRIZOSA J, CORNEJO W. Parálisis periódica hipocalémica familiar (PPHF): reporte de un caso y revisión del tema. *IATREIA* 2002; 2: 114-120.
- CARRERA P, STENIRRI S, FERRARI M. Familial hemiplegic migraine: an ion channel disorder. *Brain Res Bull* 2001; 56: 239-241.

14. GREENBERG DA. Calcium channels in neurological disease. *Ann Neurol* 1997; 42: 275-282.
15. MULLEY JC, SCHEFFER IE, PETROU S, BERKOVIC SF. Channelopathies as a genetic cause of epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 171-176.
16. CAMPOS-CASTELLÓ J, CANCIÓN DE LÓPEZ M, BRICEÑO-CUADROS S, VILLALOBOS-VALDERREY I. Canalopatías epilépticas. *Rev Neurol* 2002; 34: 145-149.
17. SCHEFFER I, BERKOVIC SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997; 120: 479-490.
18. HARKIN LA, BOWSER DN, DIBBENS LM, SINGH R, PHILLIPS F, WALLACE RH, et al. Truncation of the GABA A receptor gamma2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 530-536.
19. GÉRARD F, PEREIRA S, ROBAGLIA-SCHLUPP A, GENTON P, SZEPETOWSKI P. Clinical and genetic analysis of a new multigenerational pedigree with GEFS+ (Generalized epilepsy with febrile seizures plus). *Epilepsia* 2002; 43: 581-586.
20. MACDONALD BT, MEISLER MH, ESCAYG A, HEILS A, HAUG K, SANDER T. A Novel SCN1A mutation associated with generalized epilepsy with febrile seizures plus and prevalence of variants in patients with epilepsy. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 866-874.
21. BARNETT S, RICHARDS M, GARDNER A, WALLACE RH, DIBBENS L, KREMMIDIOTIS G, et al. Neuronal sodium channel alpha 1 subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 859-866.
22. BAULAC S, GOURFINKEL-AN I, PICARD F, ROSEMBERG-BOURGIN M, PRUD'HOMME JF, BAULAC M, et al. A Second locus for familial generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2q21-q33. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1.078-1.085.
23. MOULARD B, GUIPPONI M, CHAIGNE D, MOUTHON D, BURESI C, MALAFOSSE A. Identification of a new locus for generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) on chromosome 2q24-q33. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1.396-1.400.
24. LOPES-CENDES I, SCHEFFER E, BERKOVIC SF, ROUSSEAU M, ANDERMANN E, ROULEAU GA. A New locus for generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 698-701.
25. WALLACE RH, SCHEFFER I, PARASIVAM G, BARNETT S, WALLACE GB, SUTHERLAND GR, et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: Mutation of the sodium channel subunit SCN1B. *Neurology* 2002; 58: 1.426-1.429.
26. SINGH R, SCHEFFER IE, CROSSLAND K, BERKOVIC SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: A common childhood onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol* 1999; 45: 75-81.
27. CARRIZOSA J, CORNEJO W, PINEDA-TRUJILLO N, BEDOYA G, ARIAS W, BLAZICEVICH L. Phenotype and genetic simulation analysis of two Colombian families with generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). *Epilepsia* 2003 (en prensa).
28. CORNEJO W, PINEDA-TRUJILLO N, CARRIZOSA J, ARIAS W, BEDOYA G, RUIZ LINARES A. Genetic heterogeneity in Colombian families with generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). *Epilepsia* 2003 (en prensa).
29. CASTALDO P, DEL GIUDICE EM, COPPOLA G, BELLINI G, GALAZO F, SOLDVIERI MV, et al. Benign familial neonatal convulsions caused by altered gating of KCNQ2/KCNQ3 potassium channels. *J Neurosci* 2002; 22: 1-6.
30. ROGAWSKI MA. KCNQ2/KCNQ3 K+ channels and the molecular pathogenesis of epilepsy: implications for therapy. *Trends Neurosci* 2000; 23: 393-398.
31. DEDEK K, KUNATH B, KANANURA C, REINER U, JENTSCH TJ, STEINLEIN OK. Myokymia and neonatal epilepsy caused by a mutation in the voltage sensor of the KCNQ2 K+ channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 12.272-12.277.
32. LEPPERT M, MCMAHON WM, QUATTLEBAUM TG, STAUFFER D, O'CONNELL P, NAKAMURA Y, et al. Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20. *Nature* 1989; 337: 647-648.
33. LEWIS TB, LEACH RJ, WARD K, O'CONNELL P, RYAN SG. Genetic heterogeneity in benign familial neonatal convulsions: identification of a new locus on chromosome 8q. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 670-676.

34. SINGH NA, CHARLIER C, STAUFFER D, DUPONT DR, LEACH RJ, MELIS R, et al. A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet* 1998; 18: 25-29.
35. CLAES L, DEL-FAVERO J, CEULEMANS B, LAGAE L, VAN BROECKHOVEN C, DE JONGHE P. De novo mutations in the sodium channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1.327-1.332.
36. SUGAWARA T, MAZAKI-MIYAZAKI E, FUFUSHIMA K, SHIMOMURA J, FUJIWARA T, HAMANO S, et al. Frequent mutations of SCN1A in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Neurology* 2002; 58: 1.122-1.124.
37. CEULEMANS B, CLAES L, LAGDE L, DEL FARERO J. Severe myoclonic epilepsy of infancy is caused by de novo mutation in the SCN1A gene. *Eur J Paediatr Neurol* 2001; 5: 163-164.
38. BERTRAND D, PICARD F, LE HELLARD S. How mutations in the nAChRs can cause ADNFLE epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 112-122.
39. SCHEFFER IE, BHATIA KP, LOPES-CENDES I, FISH DR, MARSDEN CD, ANDERMANN E, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. *Brain* 1995; 118: 61-73.
40. STEINLEIN OK, MULLEY JC, PROPPING P, WALLACE RH, PHILLIPPS HA, SUTHERLAND GR, et al. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 1995; 11: 201-203.
42. MIZUNO K, OKADA M, MURAKAMI T, KAMATA A, ZHU G, KAWATA Y, et al. Effects of carbamazepine on acetylcholine release and metabolism. *Epilepsy Res* 2000; 40: 187-195.
42. COSSETTE P, LIU L, BRISEBOIS K, DONG H, LORTIE A, VANASSE M, et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2002; 31: 184-189.
43. DELGADO-ESCUETA AV, MEDINA MT, SERRATOSA JM. Mapping and positional cloning of common idiopathic generalized epilepsies: juvenile myoclonus epilepsy and childhood absence epilepsy. En: Delgado-Escueta AV, Wilson WA, Olsen RW, Porter RJ, eds. *Jasper's basic mechanisms of the epilepsies. Advances in Neurology. Vol 79, 3^a ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 1999: 499-374.*
44. ELMSLIE FV, REES M, WILLIAMSON MP, KERR M. Genetic mapping of a major susceptibility locus for juvenile myoclonic epilepsy on chromosome 15p. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1.329-1.334.
45. KANANURA C, HAUG K, SANDER T, RUNGE U, GU W, HALLMANN K, et al. A splice site mutation in GABRG2 associated with childhood absence epilepsy and febrile convulsions. *Arch Neurol* 2002; 59: 1.137-1.141.
46. WALLACE RH, MARINI C, PETROU S. Mutant GABA A receptor gamma 2 subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet* 2001; 28: 49-52.
47. HERON SE, CROSSLAND KM, ANDERMANN E. Sodium channel defects in benign familial neonatal infantile seizures. *Lancet* 2002; 360: 851-852.
48. ROGERS SW, ANDREWS PI, GAHRING LC. Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994; 265: 648-651.
49. WAGSTAFF J, KNOLL JH, FLEMING J, KIRKNESS EF, MARTIN-GALLARDO A, GREENBERG F, et al. Localization of the gene encoding the GABA (A) receptor beta 3 subunit to the Angelman/Prader/Willy region of human chromosome 15. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 330-337.
50. YAMAKAWA K, MITCHELLS, HUBERT R, CHEN XN, COLBERN S, HU YK, et al. Isolation and characterization of a candidate gene for progressive myoclonus epilepsy on 21q22.3. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 709-716.
51. EVANS WE, MCLEOD H. Pharmacogenomics- drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003; 348: 538-549.
52. Weinshilbourn R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 2003; 348: 529-537.
53. JAIN KK. Modulators of ion channels and transporters: Current status and future potential. Basel: Jain Pharma Biotech Publications; 2001.

