

Canalopatías epilépticas

Jaime Carrizosa

RESUMEN

Se realiza una revisión actualizada sobre las epilepsias debidas a alteraciones de los diferentes canales iónicos. Se hace énfasis en su presentación clínica, genotipificación y fisiopatología. Se aborda tentativamente una aproximación al tratamiento farmacológico.

PALABRAS CLAVE: epilepsia, fisiopatología, tratamiento (*Acta Neurol Colomb 2006;22:118-126*).

SUMMARY

The genotypic and phenotypic characteristics of the epileptic channelopathies are reviewed and specific mention to pharmacologic treatment is done.

KEY WORDS: epilepsy, physiopathology, treatment (*Acta Neurol Colomb 2006;22:118-126*).

HISTORIA

Desde hace aproximadamente cinco décadas se reconoce la importancia de los canales de iones en la generación y transmisión de señales en el sistema nervioso central. Los doctores Hodgkin y Huxley recibieron por ello el premio Nobel en 1963 (1). La introducción 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 Nobel 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 genes y mutaciones de varios canales iónicos. En 1986 se publicó la completa secuencia de DNA 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 solo hasta 1994 se logró identificar la mutación del canal de cloro responsable de esta enfermedad.

Los canales iónicos son una clase heterogénea de complejos protéicos, 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 (4,5).

CLASIFICACIÓN DE LOS CANALES IÓNICOS

MEDIADOS POR VOLTAJE

El estímulo para activar los canales de voltaje es el gradiente de voltaje a través de la membrana. Los canales ampliamente conocidos en este sentido son los de potasio (K⁺), sodio (Na⁺), calcio (Ca²⁺) y cloro (Cl⁻).

Los canales de potasio son reguladores de la excitabilidad celular y juegan un papel importante en la función y farmacología del sistema nervioso y del sistema cardiovascular conduciendo predominantemente el potasio en una sola dirección. Existen hasta el momento

Recibido: 13/01/06. Revisado: 18/01/06. Aceptado: 20/04/06.

Jaime Carrizosa Moog, Neurólogo Infantil. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia - Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Medellín.

Correspondencia: carrizosa@epm.net.co

más de 70 genes identificados codificadores de canales de potasio (6, 7).

Los canales de sodio son casi exclusivamente selectivos para el paso de sodio y con escasa permeabilidad para otros aniones o cationes. Se clasifican en tipos 1, 2, 3, mu1, H1 y PN3. Los tipos 1, 2 y 3 se expresan fundamentalmente en el sistema nervioso central (SNC) y el mu1 en el músculo esquelético. Estos canales son responsables de la rápida conducción del impulso nervioso. Un único gen 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 (Figura 1) (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. Los canales de calcio son de tipo L, N, P/Q, P y T, y 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 de difusión acuoso permiten el paso pasivo de cloro por la capa bilipídica. Los canales se activan también por concentraciones de magnesio, calcio y el volumen celular (7).

MEDIADOS POR TRANSMISORES O LIGANDOS (TABLA 1)

MEDIADOS POR FACTORES MECÁNICOS COMO ESTIRAMIENTO O PRESIÓN

Canalopatías epilépticas. La mayoría de las epilepsias idiopáticas, a las cuales se les conoce su base molecular genética, son canalopatías, cuyas mutaciones producen una disrupción en la transmisión eléctrica normal. Los estudios *in vitro* realzan los hallazgos consistentes con hiperexcitabilidad que se puede deber a una exagerada o menguada función del canal específico. Entre las epilepsias debidas a canalopatías se encuentran (8-16).

- Epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus (GEFS+)
- Epilepsia autosómica dominante nocturna del lóbulo frontal (EADNLF)

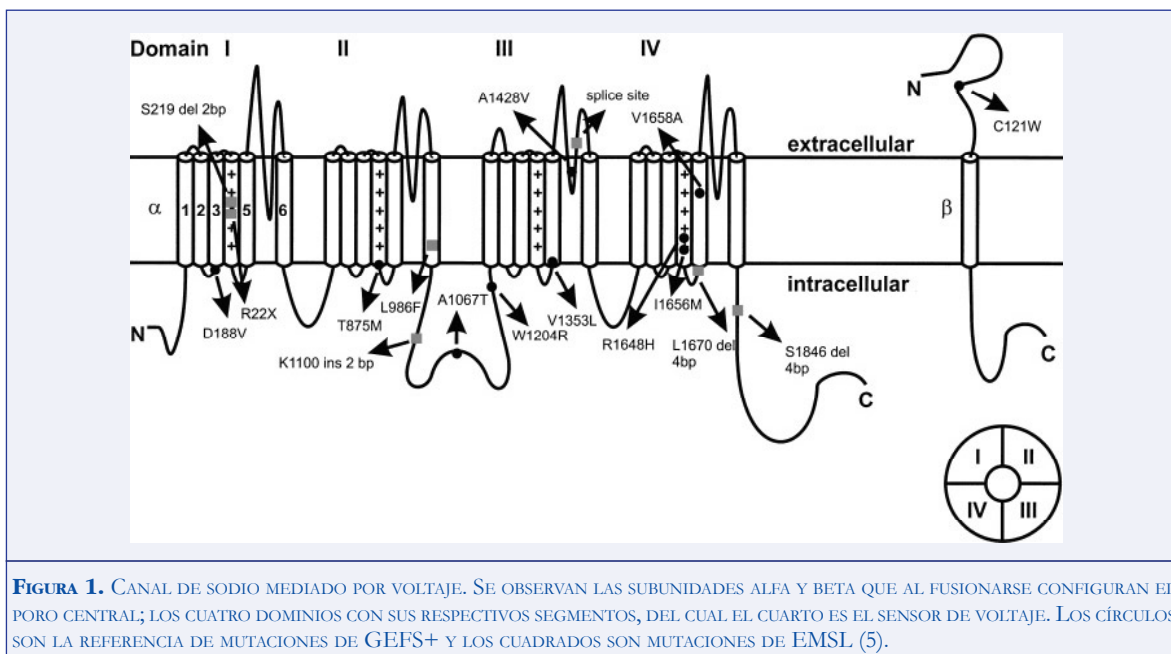


TABLA 1. CANALOPATIAS MEDIADAS POR LIGANDOS.

Ubicación del ligando	Tipo de ligando	Selectividad iónica
Extracelular	GABA Glicina Acetilcolina, nicotínico muscular Acetilcolina, nicotínica neuronal 5-HT3 Glutamato, no NMDA Glutamato, NMDA ATP	Cl ⁻ , HCO ₃ ⁻ Cl ⁻ , HCO ₃ ⁻ Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ Na ⁺ , K ⁺ Na ⁺ , K ⁺ , (Ca ²⁺) _a Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ Ca ²⁺ , Na ⁺ , K ⁺
Intracelular	cGMP (fotorreceptores) cAMP (neuronas olfatorias) IP3 Ca ²⁺ (receptor de rianodino) 1,4,5 trifosfato inositol	Na ⁺ , K ⁺ Na ⁺ , K ⁺ Ca ²⁺ Ca ²⁺

- Convulsiones neonatales familiares benignas (CNFB)
- Epilepsia mioclónica severa del lactante de Dravet (EMSL)
- Epilepsia mioclónica juvenil autosómica dominante (EMJ)
- Convulsiones neonatales e infantiles benignas familiares (ENIBF)
- Epilepsia mioclónica astática (EMA)

ÉPILEPSIA GENERALIZADA CON CONVULSIONES FEBRILES PLUS (GEFS+)

Fenotipo: Scheffer y Berkovic describieron en 1997 un síndrome epiléptico caracterizado por la presencia de convulsiones febriles que persisten más allá de los seis años de edad y que con frecuencia continúan con convulsiones tónico clónico generalizadas (CTCG) afebriles hasta la adolescencia en una familia con 25 miembros afectados en cuatro generaciones. 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. Las personas afectadas no suelen tener retardo mental y la epilepsia revierte en la adolescencia. No obstante existen familias con individuos con compromiso cognitivo y crisis incluso en la edad adulta. El

espectro clínico del GEFS+ cubre en su extremo más comprometido a la epilepsia mioclónica astática o síndrome de Doose y a la epilepsia mioclónica severa del lactante o síndrome de Dravet. Los hallazgos electroencefalográficos son habitualmente las descargas de punta-onda lenta o polipunta-onda lenta a tres ciclos por segundo. Las neuroimágenes son normales (17-20).

Genotipo y fisiopatología: el modo de herencia es autosómico dominante con una penetrancia de 60 por ciento. Hasta el momento se ha documentado en su fisiopatología la alteración de los canales de sodio y compromiso del receptor GABA.

Dos mutaciones de la GEFS+ se ubican en el gen de la subunidad beta del canal de sodio (SCN1B) en el cromosoma 19q13.1. Esta subunidad tiene un papel importante en acelerar la inactivación del canal de sodio. Consecuentemente los canales afectados con una sustitución de un aminoácido por esta mutación (Cis12Trp), van a enlentecer la inactivación del canal, incrementando el flujo de sodio en la subunidad alfa y provocando un mayor potencial de membrana e hiperexcitabilidad. Al parecer la temperatura afecta la conductancia de los canales de sodio, aumentándose en presencia de la mutación de la subunidad beta 1 (21-23).

La segunda 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 rol

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. Las mutaciones del SCN1A se reportan con mayor frecuencia en familias con GEFS+, pero solo explican el 20 por ciento del síndrome. Habitualmente las mutaciones son de tipo "missense" que no suelen alterar significativamente la estructura proteica del canal, y mientras no se encuentre en áreas claves de funcionamiento como en el poro, no van a expresar un fenotipo particularmente severo (24-26).

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 conllevó 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+ es una alteración de la subunidad gamma 2 del receptor de GABA (GABRG2) en el *locus* 5q, que se manifestó con ausencias y convulsiones febriles. Los receptores GABA A son canales de cloro responsables de la neurotransmisión inhibitoria rápida. Al parecer las mutaciones de este receptor (K289M, R43Q y Q351) promueven la hiperexcitabilidad al enlentecer el flujo de cloro. Como se observa existe heterogeneidad genética como explicación a un fenotipo similar (27).

En Antioquia se han documentado dos nuevas mutaciones en GEFS+. En la secuenciación genética de la subunidad alfa se encontró una sustitución de ácido aspártico por glicina en la posición 1742. Este cambio está ubicado en la región formadora del poro del canal en el IV dominio. Esta mutación reafirma que aquellas alteraciones en zonas relevantes en el funcionamiento del canal como lo es el poro, pueden producir una expresión fenotípica más severa como se presentó en esta familia con miembros con epilepsia refractaria y asociados

a retardo mental. La segunda familia con una expresión fenotípica menos severa presenta una mutación en el GABRG2 (28).

CONVULSIONES NEONATALES FAMILIARES BENIGNAS (CNFB)

Fenotipo: Teubel y Rett identificaron este síndrome en 1964. Las convulsiones aparecen en el 80 por ciento entre el segundo y tercer día de vida en recién nacidos aparentemente sanos. Las crisis se caracterizan por ser de tipo tónicas de mayor expresión en un miembro, asociadas a taquicardia y apnea, seguidas de una fase clónica con vocalización y masticación. En otras series las crisis son de tipo clónico lateralizadas que se propagan de uno a otro hemisferio, acompañadas de apneas, movimientos oculares. Su duración es de hasta tres minutos y las crisis suelen desaparecer entre el séptimo día hasta 15 semanas después. El electroencefalograma puede ser normal o demostrar paroxismos theta de predominio rolandico tanto en vigilia como en el sueño. El pronóstico del desarrollo psicomotor a largo plazo es bueno y cerca de un 14 por ciento presentan una epilepsia posteriormente (29).

Genotipo y fisiopatología: este trastorno es de herencia autosómica dominante con penetrancia de 85 por ciento. Los genes relacionados codifican canales de potasio tanto en los cromosomas 20q13.3 (KCNQ2) y 8q24 (KCNQ3). Los canales mutados alteran la corriente M. La activación e inactivación lentas de la conductancia del potasio, que es importante para la excitabilidad neuronal se denomina corriente M. Cuando el potasio sale de la célula o el cloro entra por los canales, el interior celular se torna más negativo o hiperpolarizado y por lo tanto menos excitable. La reducción de la actividad de los canales de potasio por estas mutaciones, reduce el umbral de excitación necesario para producir un potencial de acción. La resolución de las crisis a temprana edad puede estar relacionada con la entrada en funcionamiento de una reserva de otros tipos de canales de potasio, que se activarían con la maduración cerebral (30)..

Si bien la heterogeneidad genética de este síndrome es evidente, no lo es su presentación fenotípica. Sin embargo se observó que la

mutación específica R207W del gen KCNQ2, no solo produce las características clínicas descritas, sino que luego presentan mioquimias, constituyendo así una variante fenotípica. Al realizar los estudios genéticos de varias personas afectadas con las convulsiones neonatales benignas familiares, no siempre se ha logrado detectar la mutación en los canales mencionados, lo que sugiere que existen genes o mutaciones no identificadas para este síndrome.

Retigabina: en estudios con animales la retigabina demostró ser un potente anticonvulsivante con efecto importante en los canales de potasio KCNQ2/3. Sin alterar la selectividad del canal de potasio, la retigabina enlentece el cierre del canal y permite su apertura en umbrales de mayor hiperpolarización. Este medicamento sería el primero en tratar directamente la causa de un síndrome epiléptico al compensar el déficit de una canalopatía. La magnitud del hallazgo demuestra como la identificación de una alteración genética provee nuevos enfoques en los estudios neurobiológicos y en el desarrollo farmacológico específico (31-36).

EPILEPSIA MIOCLÓNICA SEVERA DEL LACTANTE (EMSL)

Fenotipo: la EMSL descrita ampliamente por Dravet en 1978, se caracteriza por presentar en los primeros dos años de vida convulsiones clónicas, febriles, prolongadas, generalizadas o unilaterales, que pueden acompañarse al mismo tiempo o continuarse a los pocos meses por mioclonías. Los pacientes pueden presentar posteriormente CTGG, crisis clónicas generalizadas, ausencias atípicas, crisis focales y de manera excepcional crisis tónicas. Existe una presentación clínica limítrofe o “borderline” en la que no se presentan ausencias atípicas y las mioclonías no son tan marcadas.

El desarrollo psicomotor se detiene o sufre en muchos casos regresión a partir del segundo año de vida; sin embargo después de los seis años los pacientes pueden tener una recuperación disarmónica de las funciones cognitivas y logran ingresar a la escuela con apoyos específicos. En varios pacientes se encuentra en la evaluación clínica ataxia. La mortalidad puede ser hasta de un 16 por ciento. Las neuroimágenes suelen

ser normales, pero se puede observar atrofia cerebral difusa y cerebelosa. El EEG carece de características específicas y los paroxismos pueden ser de espigas, espiga onda lenta, poliespiga onda lenta u ondas agudas de localización generalizada o focal. Cerca del 42 por ciento presentan fotosensibilidad, fenómeno que permite que los pacientes se autoinduzcan las crisis.

El tratamiento es decepcionante por su respuesta ineficaz o parcial en el control de las crisis. Se han usado fenobarbital, ácido valproico, benzodiazepinas, fenitoína, bromuro de potasio, dieta cetogénica, vigabatrina, topiramato y stiripentol entre otros, con resultados variables.

Genotipo y fisiopatología: se postula que cerca de un 30 por ciento de los afectados tienen antecedentes familiares de epilepsia o de convulsiones febriles. El estudio de las familias con GEFS+ conllevó a la descripción de las primeras siete mutaciones de novo de la EMSL. Se han descrito al menos otras 34 mutaciones de este síndrome en el gen del canal de sodio SCN1A. La mayoría de las mutaciones en la EMSL son *de novo*, alteran el marco de lectura proteica (*frameshift mutation*) o parten la configuración proteica (*truncating mutation - nonsense mutation*). En algunos casos se han encontrado mutaciones tipo “missense”, que suelen producir solo la sustitución de un aminoácido. Este pequeño cambio en la proteína, puede traducirse en un fenotipo muy severo como en EMSL, si su ubicación se encuentra en sitios neurálgicos del canal como lo son el poro o el sensor de voltaje. La presencia de familiares afectados con epilepsia tipo GEFS+, puede sugerir que existen genes modificadores en otros lugares del genoma. Las mutaciones suelen producir una pérdida total del funcionamiento del canal; sin embargo otros autores han reconocido un exceso de función del canal (37-39).

EPILEPSIA AUTOSÓMICA DOMINANTE NOCTURNA DEL LÓBULO FRONTAL (EADNLF)

Fenotipo: 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 repetirse varias veces en la noche en forma de salvos. Las convulsiones inician habitualmente a los 10 años, aunque existe un rango entre los dos y los 50 años. Las crisis ocurren al inicio de la conciliación del sueño en el 58 por ciento, a media noche en el 48 por ciento y durante la siesta en el 30 por ciento de los pacientes. La frecuencia ictal es de siete por noche en promedio, aunque el 9 por ciento padecen más de 20 crisis y un 2 por ciento más de 50 por noche. La duración de los fenómenos paroxísticos es en promedio 74 segundos y en el 47 por ciento menos de un minuto. En 70 por ciento 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 80 por ciento 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. Las convulsiones tienden a desaparecer en la cuarta o quinta década de la vida. La función cognitiva suele preservarse, pero en un 25 por ciento se presenta irritabilidad, agresividad e impulsividad. Los estudios neuroimagingológicos son normales y el electroencefalograma registra un foco mesial orbitario con frecuente generalización rápida, aunque puede ser normal. Las crisis suelen ocurrir en la etapa II del sueño no MOR. El tratamiento con carbamacepina es eficaz, mientras el ácido valproico puede empeorar las crisis. El tratamiento con carbamacepina está justificado por algunos estudios experimentales en ratas, donde este medicamento potencia la síntesis y la eliminación de acetilcolina en el hipocampo y el núcleo estriado.

Genotipo y fisiopatología: es un trastorno autosómico dominante con penetrancia hasta del 75 por ciento 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 ligada al cromosoma 20q13.2-q13.3 y se denomina CHRNA4. Se han identificado cuatro mutaciones en este gen. Las mutaciones predisponen a una mayor afinidad de la acetilcolina al 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 presináptico, aumentando la liberación de glutamato y dopamina. Las observaciones clínicas han demostrado, que entre más mutante sea el receptor nicotínico alfa4 beta2, mejor es la respuesta a la carbamacepina. El mecanismo por el cual estas mutaciones producen el síndrome no se ha esclarecido del todo (10,38-41).

EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL AUTOSÓMICA DOMINANTE (EMJ)

Genotipo y fisiopatología: 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 a 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 entre neuronas. 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 GABABR1 a y b, localizados en el locus 6p21 podría ser el sustrato de las familias de Los Angeles y Berlin con EMJ y ausencias (44-46).

CONVULSIONES NEONATALES E INFANTILES BENIGNAS FAMILIARES

Fenotipo: este tipo de convulsiones es parecido al de las convulsiones neonatales benignas familiares, sin embargo su inicio puede ocurrir desde el segundo día de vida hasta los seis meses con una edad promedio de 11 semanas. El lactante previamente sano presenta crisis focales afebriles. Su examen físico y neurodesarrollo son normales. El pronóstico es favorable.

Genotipo y fisiopatología: 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. Estas mutaciones conllevan a cambios de la secuencia de aminoácidos de las proteínas del canal, produciendo la hiperexcitabilidad por una reducción en la tasa de inactivación del canal (47).

EPILEPSIA MIOCLÓNICO ASTÁTICA (EMA)

Fenotipo: la EMA es un síndrome generalizado que presenta crisis mioclónico-astáticas, ausencias, CTCG y eventualmente crisis tónicas, que aparecen entre los 18 y 60 meses en un niño previamente sano. El paciente inicia con CTCG, seguidas a los pocos meses o hasta los tres años por crisis mioclónicas y mioclónico-astáticas, que comprometen los músculos proximales, produciendo la caída súbita de la cabeza o del cuerpo. Las ausencias se observan en más de la mitad de los afectados. Algunos pacientes solo presentan crisis atónicas. Las crisis tónicas nocturnas se presentan en porcentajes variables de 30 - 95 por ciento y su presencia es un signo de mal pronóstico. El curso de la EMA es impredecible: el desorden parece autolimitado cediendo las crisis en un lapso de tres años en 50 - 89 por ciento. Un 58 por ciento tiene una inteligencia normal, 20 por ciento retardo mental leve y 22 por ciento retardo mental severo. La presencia de estado epiléptico no convulsivo, CTCG recurrentes y crisis nocturnas tónicas son factores de riesgo de mal pronóstico. Al inicio la actividad de fondo del EEG puede ser normal,

pero un ritmo lento de actividad theta de 4-7 Hz predominante en áreas centroparietales se instaure de manera característica. Se observan además trenes de espiga o poliepespiga onda lenta generalizados, a veces asimétricos. El sueño incrementa las descargas generalizadas. El tratamiento inicial es con ácido valproico. La combinación de éste con lamotrigina debe ser el segundo paso, así en otros síndromes mioclónicos haya exacerbado las crisis. Otros autores sugieren usar combinaciones de benzodicepinas con ácido valproico o bajas dosis de fenobarbital (48,49).

Genotipo y fisiopatología: la sospecha de una base genética se deriva de la presencia de antecedentes familiares de epilepsia o convulsiones febriles en cerca de 30 por ciento de los afectados. Este cuadro clínico se ha visto en el espectro fenotípico de familias que portan las mutaciones de GEFS+, pero requiriendo al parecer una herencia bilineal de las convulsiones para manifestarse (25).

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 (50-52).

TRATAMIENTO DE LAS CANALOPATÍAS EPILÉPTICAS

El estudio de las diferentes mutaciones en los genes de los canales iónicos, no solo 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; será relevante conocer específicamente el genotipo de una persona indicada para iniciar en lo posible el fármaco correspondiente como lo promete

la ratigabina en las CNFB. Una aproximación farmacológica acorde al conocimiento actual se ilustra en la Tabla 2 (10,53-55).

TABLA 2. ENFOQUE FARMACOLÓGICO DE LAS CANALOPATIAS EPILEPTICAS.

Mecanismo de acción	Antiepilepticos
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 Ca2+ NMDA	FBM
Inhibición de canales de Ca2+ talámicos	AV, ESM
Inhibición de canales de Ca2+ 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: fenitoina, OXC: oxcarbacepina, ZNS: zonisamida, CBZ: carbamacepina, LTG: lamotrigina, GBP: gabapentina

REFERENCIAS

- 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.
- JL Herranz.** 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: 1278-1295.
- 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: 1575-1586.
- 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.
- Grippio J, Grippio T.** Canalopatías en neurología. *Rev Neurol* 2001; 33: 643-647.
- Bennatar M.** Neurological potassium channelopathies. *QJ Med* 2000; 93: 787-797.
- Velez MM, Carrizosa J, Cornejo W.** Parálisis periódica hipocalémica familiar (PPHF): reporte de un caso y revisión del tema. *IATRELA* 2002; 2: 114-120.
- Carrera P, Stenirri S, Ferrari M.** Familiar hemiplegic migraine: a ion channel disorder. *Brain Res Bull* 2001; 56: 239-241.
- Greenberg DA.** Calcium channels in neurological disease. *Ann Neurol* 1997; 42: 275-282.
- Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S, Berkovic SF.** Channelopathies as a genetic cause of epilepsy. *Curr Opin*

Neurol 2003; 16: 171-176.

- Campos-Castelló J, Canción de López M, Briceño-Cuadros S, Villalobos-Valderrey I.** Canalopatías epilépticas. *Rev Neurol* 2002; 34: 145-149.
- Scheffer I, Berkovic SF.** Generalized epilepsy with febrile seizures plus: A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997; 120: 479-490.
- 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.
- 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.
- 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.
- Barnett S, Richards M, Gardner A, Wallace RH, Dibbens I, 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.
- Baulac S, Gourfinkel-An I, Picard F, Rosenberg-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: 1078-1085.
- 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: 1396-1400.
- 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: 1426-1429.

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. Alzate DC, Carrizosa J, Bedoya G. Mutaciones de los canales neuronales de sodio y cloro asociadas a epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus. *IATREIA* 2004; 17: 115-123.

28. Pineda-Trujillo N, Carrizosa J, Cornejo W, Arias W, Franco C, Cabrera D, et al. A novel SCN1A mutation associated with severe GEFS+ in a large South American pedigree. *Seizure* 2005;14:123-128.

29. 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: 1137-1141.

30. 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.

31. Castaldo P, del Giudice EM, Coppola G, Bellini G, Galazo F, Soldovieri MV, et al. Benign familial neonatal convulsions caused by altered gating of KCNQ2/KCNQ3 potassium channels. *J Neurosci* 2002;22: 1-6.

32. Rogawski MA. KCNQ2/KCNQ3 K+ channels and the molecular pathogenesis of epilepsy: implications for therapy. *Trends Neurosci* 2000; 23: 393-398.

33. 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: 12272-12277.

34. 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.

35. 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.

36. 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.

37. 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: 1327-1332.

38. 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: 1122-1124.

39. 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.

40. Bertrand D, Picard F, Le Hellard S. How mutations

in the nAChRs can cause ADFLE epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 112-122.

41. 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.

42. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, Wallace RH, Philipps 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.

43. 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.

44. Cossette P, Liu L, Brisebois K, Dong H, Lortie A, Vanasse M, Saint-Hilaire JM, et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2002; 31: 184-189.

45. Delgado Escueta AV, Medina MT, Serratos 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, 3ra ed. Philadelphia: Lippincott-Williams&willkins;1999; 499-374.

46. 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: 1329- 1334.

47. Heron SE, Crossland KM, Andermann E. Sodium channel defects in benign familial neonatal infantile seizures. *Lancet* 2002; 360:851-852.

48. Kaminska A, Ickowicz A, Plouin P, Bru MF, Dellatollas G, Dulac O. Deliriation of cryptogenic Lennox Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy using multiple correspondence analysis. *Epilepsy Res* 1999; 36:15 - 29.

49. Oguni H, Fukuyama Y, Imaizumi Y, Uehara T. Video EEG análisis of drop seizures in myoclonic astatic epilepsy of early childhood Doose syndrome. *Epilepsia* 1992; 33: 805-813.

50. Rogers SW, Andrews PI, Gahring IC. Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994; 265: 648-651.

51. 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.

52. 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.

53. Evans WE, McLeod H. Pharmacogenomics- Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. *N Engl J Med* 2003; 348: 538-549.

54. Weinshilbourn R. Inheritance and Drug Response. *N Engl J Med* 2003; 348: 529-537.

55. Jain KK. Modulators of ion channels and transporters: Current status and future potential. Basel: Jain Pharma Biotech Publications 2001.