

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA
CURSO 2021-2022
JULIO

Base farmacológica para el
tratamiento de canalopatías
humanas

Potencial terapéutico de los canales
iónicos en la epilepsia

Rocío González Pérez
Tutor: Teresa Giráldez Fernández

La presente memoria consta de una revisión bibliográfica realizada por Dña. Rocío González Pérez durante el presente curso 2021-2022 bajo la dirección de la tutora Teresa Giráldez Fernández.

La laguna, a julio de 2022.

1. ÍNDICE GENERAL

1. ÍNDICE GENERAL.....	2
2. ABSTRACT	3
3. RESUMEN.....	3
4. ABREVIATURAS	4
5. INTRODUCCIÓN	5
5.1. Características y estructura de los canales iónicos	5
5.2. Clasificación de los canales iónicos	6
5.3. Canalopatías y farmacología asociada.....	7
6. OBJETIVOS	8
7. METODOLOGÍA.....	8
8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	9
8.1. Canales BK. Estructura y papel fisiológico	9
8.1.1. Estructura.....	9
8.1.2. Papel fisiológico del canal BK.....	10
8.2. Canales KCNQ.....	10
8.3. Canales de sodio.....	11
8.4. Canales de calcio.....	11
8.5. Receptores AMPA.....	12
8.6. Receptores GABA.....	12
8.7. Epilepsia	13
8.7.1. ¿Qué es la epilepsia?.....	13
8.7.2. Fisiopatología de la epilepsia	13
8.7.3. Tipos de crisis convulsivas.....	14
8.7.4. Evaluación socioeconómica	15
8.7.5. Prevalencia en España	16
8.7.6. Tratamiento	16
8.7.7. Potencial terapéutico de canales de K ⁺ . Dianas terapéuticas.....	19
9. CONCLUSIONES	20
10. BIBLIOGRAFÍA.....	21

2. ABSTRACT

Ion channels are a group of proteins that are bound to the plasma membrane of cells and allow the exchange of ions between the inside and outside of the cell.

When there is some type of alteration in the functioning of these channels, diseases known as "channelopathies" can be caused, including neurological diseases such as epilepsy.

Due to the role played by ion channels in the development of this type of pathology, they are today the main biological and therapeutic target of the antiepileptic drugs.

However, these drugs are still insufficient to treat the disease, since there is a high number of people with resistance to their action. Therefore, it is important to search for new effective therapeutic alternatives to obtain better results in all known types of epileptic crisis.

Keywords: ion channels, channelopathies, epilepsy, treatment

3. RESUMEN

Los canales iónicos son un grupo de proteínas que se encuentran adheridas a la membrana plasmática de las células y que permiten el intercambio de iones entre el interior y el exterior de esta.

Cuando se produce algún tipo de alteración en el funcionamiento de estos canales, se pueden desencadenar enfermedades conocidas con el término de "canalopatías", entre las que encontramos enfermedades de tipo neurológico como la epilepsia.

Debido al papel que juegan los canales iónicos en el desarrollo de este tipo de patologías, hoy, son el principal objetivo a nivel biológico y terapéutico de los conocidos como fármacos antiepilépticos.

Sin embargo, estos fármacos siguen siendo insuficientes para tratar la enfermedad, pues existe un elevado número de personas con resistencia a la acción de estos. De ahí la importancia de buscar nuevas alternativas terapéuticas eficaces para conseguir mejores resultados en todos los tipos de crisis epilépticas conocidas.

Palabras clave: canales iónicos, canalopatías, epilepsia, tratamiento

4. ABREVIATURAS

KCNMA₁: Calcium-activated potassium channel subunit alpha-1

BK: Canales de potasio activados por calcio de gran conductancia

SNC: Sistema nervioso central

GABA: Ácido gammaaminobutírico

ERF: Epilepsia Resistente a Fármacos

FAE: Fármacos antiepilépticos

EA: Efectos adversos

TCGP: Tónico-clónicas generalizadas primarias

EIG: Epilepsia idiopática generalizada

Canales Kv: canales de potasio regulados por voltaje

CNFB: Convulsiones neonatales familiares benignas

AMPA: ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico

5. INTRODUCCIÓN

5.1. Características y estructura de los canales iónicos

Los canales iónicos son un grupo de proteínas integradas en la bicapa lipídica que permiten el paso de iones a través de la membrana plasmática de las células desde un lugar de mayor concentración hasta otro con menor concentración de dichos iones. Estos se diferencian de los poros debido principalmente a que presentan un mecanismo de apertura y cierre que se activa en respuesta a determinados estímulos como pueden ser los cambios en el potencial de membrana, cambios de temperatura, sustancias químicas... (1,2)

En relación a los elementos que los componen (Figura 1), principalmente se encuentran formados por una compuerta que determina si el canal se encuentra abierto o cerrado; unos sensores que se encargan de detectar los distintos estímulos y generar una respuesta ante ellos; y un filtro de selectividad encargado de determinar el tipo de iones (cationes o aniones) y su identidad (Na^+ , Ca^{+2} , K^+ , Cl^- , I^- ...) (1,2).

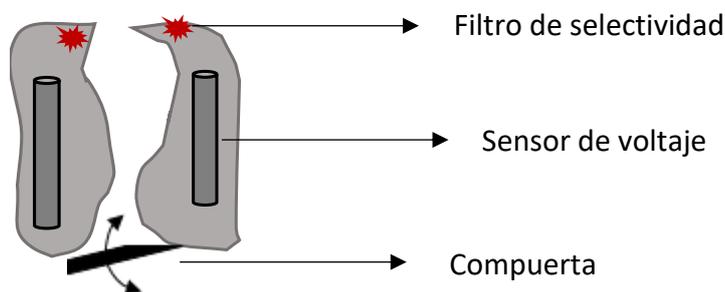


Figura 1. Elementos de un canal iónico

5.2. Clasificación de los canales iónicos

Los canales iónicos se clasifican, por un lado, según su selectividad y, por otro lado, según el estímulo que promueva su mecanismo de apertura.

Según el mecanismo de apertura y cierre (Figura 2) existen canales activados por cambios en el potencial de membrana (dependientes de voltaje), canales activados por ligandos específicos (dependientes de ligandos extracelulares o intracelulares) y, por último, canales activados por otros estímulos físicos, ya sean del tipo térmico o mecánicos (2).

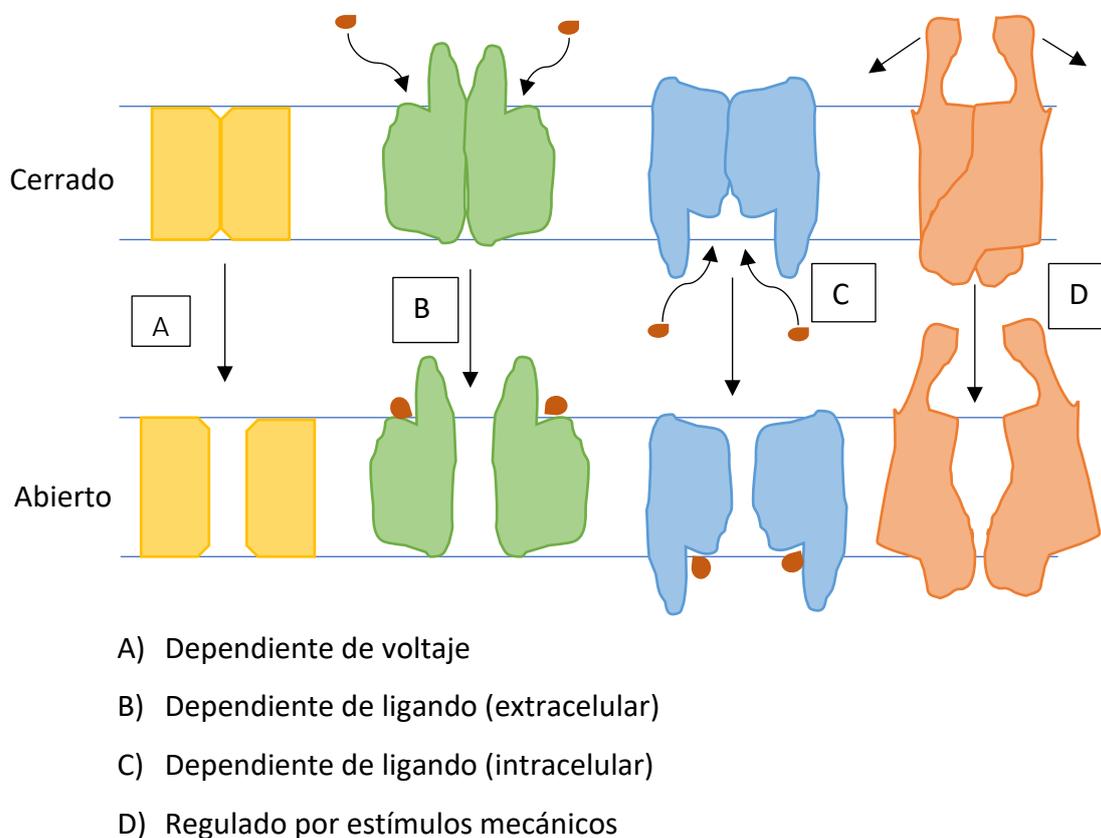


Figura 2. Representación de los canales iónicos según su mecanismo de apertura y cierre

Con respecto a su selectividad (figura 3), existen canales catiónicos (por ejemplo, Na^+ , K^+ , Ca^{+2}) y canales aniónicos (por ejemplo, Cl^-) (2).

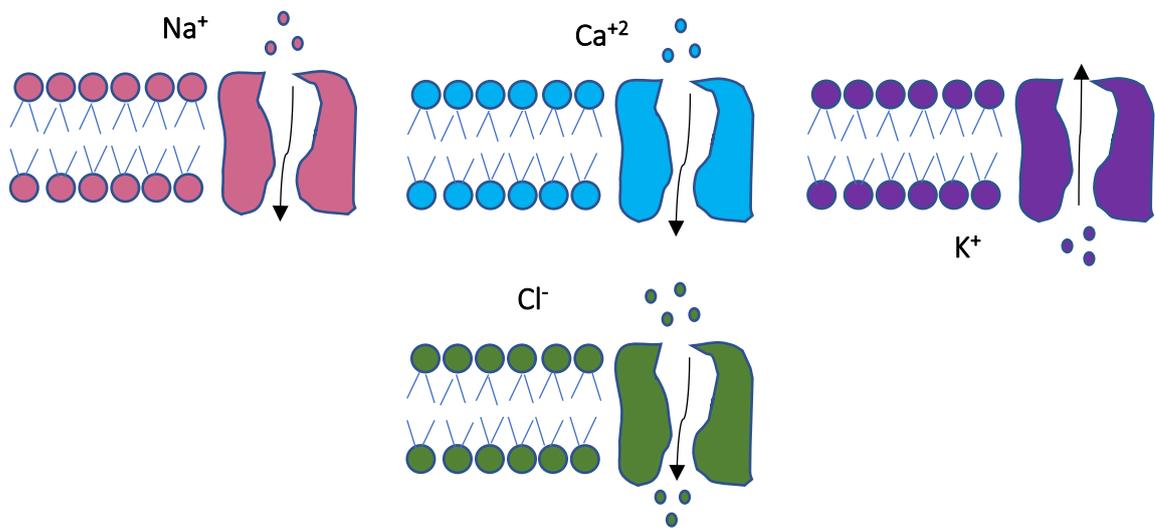


Figura 3. Representación de los canales iónicos según su selectividad

5.3. Canalopatías y farmacología asociada

El término “canalopatías” engloba a todas aquellas enfermedades que presentan algún tipo de alteración en el funcionamiento de los canales iónicos que se encuentran presentes en diferentes tejidos. Estas afectan en mayor porcentaje a los canales de sodio, calcio y potasio, los cuales se han visto implicados en múltiples trastornos de tipo genético asociados al funcionamiento fisiológico del corazón, el cerebro o el músculo esquelético. Ejemplos claros de este tipo de enfermedades son las arritmias cardíacas, las migrañas hemipléjicas o los trastornos epilépticos (3). Desde el punto de vista farmacológico los canales iónicos constituyen dianas terapéuticas para tratar estas patologías (4,5). Por ejemplo, los activadores de canales de potasio KCNQ han sido durante muchos años un tratamiento coadyuvante en determinadas formas de epilepsia (3, 4).

Otro ejemplo a resaltar es el de los canales de potasio regulador por calcio y voltaje (BK), codificados por el gen *KCNMA1*, los cuales han sido asociados con un tipo específico de canalopatías caracterizadas por alteraciones neurológicas que engloban convulsiones, trastornos del movimiento, retraso en el desarrollo y discapacidad

intelectual, que demuestran la necesidad de hacer hincapié en el estudio más a fondo de las funciones propias de los canales BK y su relación con la excitabilidad celular (4).

El funcionamiento del sistema nervioso depende en gran medida de la transmisión de señales eléctricas entre las células neuronales. Dicha transmisión neuronal se genera gracias a los cambios que se producen en el potencial de membrana como consecuencia de la actividad de los canales iónicos. Dada su importante función a nivel neuronal, se consideran dianas relevantes y potenciales en el tratamiento de enfermedades neurológicas como la epilepsia, en la que se centra este trabajo (6).

6. OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre los diferentes canales iónicos y, en concreto, destacar su relación directa con múltiples patologías como la epilepsia.

Los objetivos específicos en los que me centro son:

- I. Conocer las características de los canales iónicos
- II. Valorar su papel como dianas terapéuticas frente a la epilepsia

7. METODOLOGÍA

La memoria ha sido elaborada siguiendo el siguiente esquema:

- 1) Repaso del temario de fisiología humana sobre los canales iónicos
- 2) Planteamiento de un posible esqueleto sobre el que trabajar
- 3) Búsqueda de información en diferentes bases de datos como: PubMed, Scopus o Dialnet. Donde se han usado distintas palabras claves como, por ejemplo: *ion channels*, *channelopathies* o *epilepsy*, entre otras. Además, se ha hecho uso de operadores de búsqueda como “AND” para relacionar dichos conceptos.
- 4) Almacenamiento en el programa *Mendeley* de los distintos artículos consultados para agilizar el proceso de referenciación.

- 5) Redacción de la memoria en un documento Word y un documento en línea para facilitar la comunicación con la tutora.

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

8.1. Canales BK. Estructura y papel fisiológico

8.1.1. Estructura

Los canales BK pertenecen a la familia de canales de K^+ dependientes de voltaje compuestos por tetrámeros del producto del gen KCNMA1. Para activar dichos canales se requiere la despolarización de la membrana y un aumento del Ca^{+2} intracelular (4).

Expresión del canal BK en tejidos humanos:

En la siguiente imagen (Figura 4) del cuerpo humano podemos observar marcados en diferentes tonos los distintos tejidos según el nivel de expresión del canal BK.

Negro: Expresión de canales BK alta. SNC, sistema gastrointestinal y órganos reproductivos

Gris oscuro: Expresión de canales BK media. Glándulas salivales, glándulas neuroendocrinas, corazón, vejiga, hígado, vesícula biliar, riñones y bazo/sistema inmunitario

Gris claro: Expresión de canales BK baja. Pulmones, ganglios linfáticos, vasculatura, músculo esquelético y hueso

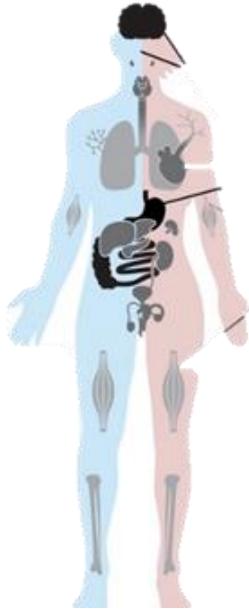


Figura 4. Niveles de expresión del canal BK. (4) Imagen recopilada:

Los datos sobre los niveles de expresión se derivaron del Human Protein Atlas v18.1 (<https://www.proteinatlas.org> ; Uhlén et al., 2015), la base de datos de genes del NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>) e informes publicados (Dworetzky et al., 1994 ; McCobb et al., 1995 ; Brenner et al. , 2000)

8.1.2. Papel fisiológico del canal BK

Los canales BK participan en numerosos eventos celulares. Por ejemplo, encontramos canales BK en neuronas del hipocampo donde estos son responsables de la hiperpolarización rápida. En el músculo liso su apertura se relaciona con los procesos de relajación muscular. También, se encuentran controlando la secreción hormonal en células de tipo endocrino y exocrino; participan en la regulación del ritmo cardíaco e incluso son esenciales en los procesos de filtración renal y el funcionamiento del sistema inmune (7).

8.2. Canales KCNQ.

Los canales KCNQ son proteínas que regulan la conducción de iones de potasio y participan en la modulación de impulsos eléctricos a través de distintas células excitables. Hasta el momento hay identificadas cinco subunidades (KCNQ₁₋₅) y las

mutaciones producidas en cuatro de estas subunidades se relacionan con distintas patologías humanas (Tabla 2) (8).

Subunidad	Patologías
KCNQ ₁	Sordera Defectos en el transporte transepitelial Arritmia cardíaca Hiperexcitabilidad eléctrica
KCNQ _{2/3}	Epilepsia (CNFB) Mioquimia Hiperexcitabilidad eléctrica
KCNQ ₄	Pérdida progresiva de audición Acumulación crónica de potasio

Tabla 2. Subunidades de la familia de canales KCNQ y las patologías con las que se les relaciona.

8.3. Canales de sodio.

Los canales de sodio voltaje-dependientes están formados por una subunidad alfa codificada por el gen SCN5A y una o más subunidades beta codificados por los genes SCN1B-SCN4B.

Cuando se activan los canales de sodio se inicia el potencial de acción. Esta activación se produce gracias a la entrada de sodio al interior de la célula, la cual desencadena la despolarización del potencial de membrana y la apertura de más canales de sodio (8, 9).

8.4. Canales de calcio.

Los canales de calcio son proteínas de membrana que al abrirse permiten la entrada de dicho ion al interior de la célula, lo cual desencadena el inicio de distintos procesos como la contracción muscular o la liberación de neurotransmisores, entre otros.

Estos se clasifican en tres clases: canales de calcio activados por la unión receptor-ligando, canales activados por parámetros físicos y canales de calcio dependientes de voltaje.

En la epilepsia, interesa bloquear la propagación de la descarga de potencial que se produce cuando el ion calcio entra en la terminación presináptica y se genera la despolarización de la membrana. Por ello la importancia de los fármacos bloqueadores de canales de calcio en patologías como esta (10).

8.5. Receptores AMPA.

Los receptores AMPA son receptores ionotrópicos de glutamato que se encargan de regular la transmisión sináptica rápida en el sistema nervioso central, mediante la entrada de iones de sodio y potasio al interior de la célula (11).

La familia de los receptores AMPA se encuentra formada por 4 subunidades, GluR1-4, que en general forman un canal iónico permeable al sodio. Sin embargo, se ha visto que aquellos receptores tipo AMPA que no presentan la subunidad GluR2 son más permeables a iones calcio. Y esta diferencia recae sobre todo en la composición en aminoácidos de las distintas subunidades, ya que la subunidad GluR2 contiene un residuo de arginina donde GluR1, GluR3 y GluR4 contienen un residuo de glutamina (11, 12).

8.6. Receptores GABA.

El ácido gamma-aminobutírico es un neurotransmisor cerebral cuya principal función consiste en inhibir la actividad neuronal. Unos niveles de GABA disminuidos, se suelen asociar con trastornos de ansiedad, estrés, insomnio, depresión o episodios esquizofrénicos. Es por ello por lo que existen múltiples fármacos para aumentar dichos niveles, que son utilizados para el tratamiento de diversas patologías neurológicas (13).

Existen tres tipos de receptores GABA: GABA-A, GABA-B y GABA-C. Se diferencian entre ellos en que el GABA-A y el GABA-C son receptores ionotrópicos, es decir, se encuentran acoplados a canales iónicos, concretamente en el caso del receptor GABA-A asociado al intercambio de iones cloruro. Mientras que el GABA-B pertenece al grupo de los conocidos “receptores metabotrópicos”, acoplados a proteínas G, que conducen a la activación de canales de potasio para conseguir despolarizar la membrana (13, 14).

Además, el receptor GABA-A es importante desde el punto de vista farmacológico pues es el receptor donde actúan las benzodiazepinas (13, 14).

8.7. Epilepsia

8.7.1. ¿Qué es la epilepsia?

La epilepsia es un trastorno cerebral de carácter grave cuyo principal signo son las crisis convulsivas que se producen como consecuencia de cambios en la actividad normal del cerebro de manera repentina (15). Se trata de uno de los trastornos de tipo neurológico más comunes en la población de todo el mundo. Los síntomas que la caracterizan varían según el tipo de convulsión que se desarrolle, pero algunos de los más comunes son (16):

- Rigidez muscular
- Movimientos espasmódicos de brazos y piernas
- Pérdida de conocimiento
- Confusión temporal

8.7.2. Fisiopatología de la epilepsia

Las crisis epilépticas se originan por un desequilibrio entre las funciones excitadoras e inhibitoras del cerebro, ya sea por un exceso de excitación o por falta de inhibición (17, 18). Estos procesos de excitación e inhibición cerebral están regulados por medio de neurotransmisores. El glutamato es el neurotransmisor excitatorio mayoritario,

mientras que GABA (ácido gammaaminobutírico) es el neurotransmisor inhibitorio mayoritario (14, 17).

Cuando estos se unen a los receptores de unión específicos, causan un cambio conformacional que genera la apertura y cierre de los canales iónicos. En este momento se lleva a cabo un intercambio de iones entre el medio intracelular y el extracelular que genera un cambio en el potencial de membrana.

Según el tipo de ión que se intercambie se producirá un fenómeno u otro. Si se produce una corriente de iones Na^+ y Ca^{+2} hacia el interior de la célula se producirá la despolarización de la membrana, mientras que si lo que se desencadena es una corriente de entrada de iones Cl^- y saliente de K^+ nos encontraríamos ante una hiperpolarización (14, 17, 18).

8.7.3. Tipos de crisis convulsivas

Las convulsiones o crisis convulsivas se pueden clasificar en dos grupos dependiendo si se localizan en ambos lados del cerebro o solo en uno de ellos.

Aquellas que afectan a ambas áreas cerebrales, izquierda y derecha, son las conocidas como **convulsiones generalizadas** y dentro de ellas encontramos (15, 16):

- Convulsiones de ausencia o epilepsia menor. Caracterizadas por episodios de mirada perdida que puede ir acompañada o no de algunos movimientos como el parpadeo de ojos.
- Convulsiones tónico-clónicas o epilepsia mayor. Pueden causar pérdida de conocimiento acompañada de espasmos corporales, rigidez y sacudidas bruscas.
- Convulsiones tónicas generalizadas. Causan rigidez en espalda, brazos y piernas que pueden provocar caídas
- Convulsiones atónicas. Conocidas como crisis de caída debido a que afectan sobre todo al tono muscular de las piernas provocando caídas repentinas
- Convulsiones clónicas. Se asocian a movimientos repetitivos y espasmódicos de cuello, cara y brazos

- Convulsiones mioclónicas. Contracciones y sacudidas breves de la parte superior del cuerpo, brazos y piernas

Las que solo afectan a un área del cerebro son las llamadas **convulsiones focales o parciales** que representan en torno a un 70% de los casos de epilepsia. Dentro de este grupo se diferencian:

- Convulsiones focales simples sin pérdida de conocimiento. En ocasiones provocan cambios en las emociones y en los sentidos, hormigueo, mareos, movimientos involuntarios de una parte del cuerpo
- Convulsiones focales complejas, que provocan la pérdida de conocimiento. Se caracteriza por una mirada fija y la realización de movimiento repetitivos como tragar, masticar, o incluso caminar en círculos

Además, también encontramos las convulsiones generalizadas secundarias, que comienzan en un área del cerebro y se van extendiendo a ambos lados de éste. En este caso lo que se produce es una convulsión focal seguida de una generalizada (15, 16).

8.7.4. Evaluación socioeconómica

En la actualidad, un tratamiento posible de la epilepsia consiste en la administración de fármacos antiepilépticos. En muchos casos, las crisis no se consiguen controlar totalmente con dichos fármacos, constituyendo la denominada Epilepsia Resistente a fármacos (ERF) (19, 20).

Con el fin de estimar el impacto económico y sociosanitario de este tipo de epilepsia, se llevó a cabo el estudio ESPERA (European observational Study on ePileptic patiEnts Requiring at least two Antiepileptic drugs) (19).

Este estudio observacional, transversal y retrospectivo en pacientes de ≥ 18 años con epilepsia focal que estuvieran en tratamiento un mínimo de 3 meses con al menos 2 fármacos antiepilépticos (FAE) en combinación, tuvo como objetivo el obtener una comparación entre los costes que suponen pacientes con ERF y los pacientes respondedores (19).

Como resultado se obtuvo que los pacientes con ERF suponen un coste medio anual mayor que aquellos pacientes que responden al tratamiento con antiepilépticos ya que requieren un mayor consumo de recursos sanitarios, incluyendo mayor consumo de FAE y/o mayor número de hospitalizaciones, y con ello desencadenan un coste más elevado (19).

8.7.5. Prevalencia en España

En la actualidad en nuestro país hay alrededor de 400.000 pacientes con epilepsia. Esta estimación se ha realizado considerando que una persona padece epilepsia si ha presentado dos o más crisis epilépticas en un periodo de menos de 24 horas (20).

Aunque la mayoría de los pacientes consiguen ser controlados mediante la farmacoterapia, de estos 400.000 pacientes, aproximadamente un tercio presentan crisis epilépticas que no consiguen controlarse mediante los fármacos antiepilépticos disponibles hoy en día. Por otro lado, la incidencia anual de esta patología es relativamente superior en niños de entre 6 y 14 años, adolescentes y ancianos (20).

Las crisis epilépticas suponen un elevado número de ingresos hospitalarios que en mayor medida se ocasionan por los accidentes provocados por dichas crisis y no concretamente por la presencia de éstas (19, 20).

Con respecto a la tasa de mortalidad, los mayores valores se presentan en pacientes con crisis sintomáticas y en varones (20).

8.7.6. Tratamiento

La epilepsia es una enfermedad de alta prevalencia en el mundo, siendo por ello crucial la búsqueda de nuevos tratamientos capaces de mejorar la calidad de vida de los pacientes que sufren esta patología. Existen múltiples tratamientos disponibles para tratar la sintomatología de la enfermedad, pero no todos actúan de la misma manera ni son eficaces para todos los tipos de crisis convulsivas. A esta limitación debe añadirse el hecho de que un 30% de estos pacientes son resistentes a dichos tratamientos; por ello, la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas constituye un

objetivo muy importante a nivel farmacológico y de investigación biomédica en todo el mundo (20, 21, 23).

Los primeros fármacos antiepilépticos comercializados fueron vigabatrina y lamotrigina. Posteriormente se fueron sumando otros con el objetivo de mejorar los ya existentes, entre los que se encuentran la carbamazepina, oxcarbamazepina, levetiracetam, perampanel... (21).

Potencial terapéutico de canales de Na⁺ voltaje-dependientes, canales de Ca²⁺, canales AMPA y receptores tipo GABA.

La mayoría de los fármacos antiepilépticos utilizados actualmente en clínica son antagonistas de canales iónicos de sodio regulados por voltaje (ver tabla 1). El perampanel fue en su momento un fármaco innovador incluso por su mecanismo ya que es un antagonista selectivo de receptores ionotrópicos de glutamato tipo AMPA, lo que permite tener un amplio espectro terapéutico que resulta eficaz en todos los tipos de crisis epilépticas excepto en las crisis de ausencia (21).

DIANA TERAPÉUTICA	MECANISMO DE ACCIÓN	EJEMPLOS DE FÁRMACOS	TIPOS DE CRISIS	DATOS RELEVANTES
<u>Canales de Na⁺ voltaje-dependientes</u>	Bloqueo canales sodio voltaje-dependientes.	Carbamazepina	Crisis parciales complejas o simples con o sin generalización secundaria. Crisis tónico-clónicas generalizadas. Crisis mixtas	Uno de los mejores tolerados tanto en monoterapia como terapia combinada
		Oxcarbazepina	Crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria con crisis tónico-clónicas.	Análogo de carbamazepina, pero con menos EA.

		Fenitoina	Crisis tónico-clónicas y crisis parciales o complejas	Múltiples EA.
		Lacosamida	Crisis parciales con o sin generalización secundaria	Inactivación lenta de canales de Na ⁺
<u>Canales de calcio</u>	Bloqueo canales de calcio tipo N. Afinidad por la subunidad alfa-2-delta de los canales de calcio.	Gabapentina	Crisis parciales con o sin generalización secundaria	Gran eficacia en crisis focales, pero presenta mala absorción y es necesario varias tomas diarias
		Levetiracetam	Crisis parciales de cualquier tipo con o sin generalización secundaria	Uno de los últimos comercializados
		Pregabalina	Crisis parciales con o sin generalización secundaria	Trat. combinado a otros fármacos
<u>Canales AMPA</u>	Antagonismo receptores AMPA	Perampanel	Crisis parciales con o sin crisis generalizadas secundarias. Crisis TCGP y EIG.	Eficaz en adultos y niños ≥ 12 años
<u>Receptores GABA</u>	Aumento de la acción inhibitoria del GABA	Valproato	Todo tipo de crisis	Antiepiléptico más recetado

Tabla 1. Fármacos antiepilépticos según la diana terapéutica sobre la que actúan (21, 22, 23).

8.7.7. Potencial terapéutico de canales de K⁺. Dianas terapéuticas.

Los canales de potasio juegan un papel muy importante en los mecanismos de hiperpolarización neuronal.

Hasta el momento se han descrito aproximadamente 10 tipos de mutaciones genéticas en canales de K⁺ que presentan relación con enfermedades de tipo neurológico como es el caso de la epilepsia. Concretamente en dichos genes se encuentran zonas que sirven de sustrato en crisis epilépticas idiopáticas, generalizadas y parciales, e incluso en epilepsias mioclónicas progresivas (4, 8)

Como bien hemos dicho, los canales iónicos son el principal objetivo a nivel biológico de los conocidos como fármacos antiepilépticos.

Actualmente se considera a los péptidos de veneno como herramientas valiosas para estudiar la estructura y función de los canales Kv ya que estos son una gran fuente natural de modulación de dichos canales iónicos, y es por ello, por lo que se confía en que en un futuro se puedan llegar a usar como fármacos dirigidos a los canales de potasio dependientes de voltaje (24, 25, 26)

Se ha visto que la corriente generada por los iones K⁺ tipo M se encuentra disminuida en un tipo concreto de epilepsia infantil conocida como “convulsiones neonatales familiares benignas (CNFB)” (8, 27). Esta patología se asocia directamente con mutaciones localizadas en los canales KCNQ2 y KCNQ3 y requiere la administración de anticonvulsionantes como fenobarbital, carbamazepina o valproato, para conseguir poner fin a las crisis en los primeros meses de vida (8, 21)

9. CONCLUSIONES

La investigación y estudio de los mecanismos de acción de los distintos canales iónicos en relación con las crisis epilépticas, nos permiten descubrir nuevas estrategias terapéuticas cada vez más específicas con el fin de poder tratar a ese porcentaje importante de la población que es resistente a los fármacos antiepilépticos existentes en la actualidad.

En relación al desarrollo socioeconómico, como hemos comentado a lo largo de la memoria, el coste y la menor calidad de vida de los pacientes con epilepsia es mucho más elevada, pero aquellos pacientes que no responden a las posibles terapias disponibles suponen aún mayor carga económica para el SNS.

Por todo ello, es muy importante seguir investigando la funcionalidad y el mecanismo de acción de estos canales iónicos que pueden suponer la cura y tratamiento de múltiples enfermedades ya existentes como es el caso de la epilepsia, y otras muchas que pudieran originarse en el futuro.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Di Resta C, Becchetti A. Introduction to ion channels. Adv Exp Med Biol [Internet]. 2010 [cited 2022 Jan 29];674:9–21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20549936/>
2. Acebes A. Tema 2: Paso de sustancias a través de membranas celulares. Mecanismos moleculares de transporte a través de membranas. Fundamentos de fisiología humana. Grado en Farmacia. Curso 2017-2018
3. Canalopatías: Un desafío para la ciencia básica en asociación con la actividad clínica - Facultad de Medicina - Universidad de Chile [Internet]. [cited 2022 Jan 31]. Disponible en: <http://www.medicina.uchile.cl/noticias/179430/canalopatias-un-desafio-basico-clinico->
4. Bailey CS, Moldenhauer HJ, Park SM, Keros S, Meredith AL. KCNMA1-linked channelopathy. J Gen Physiol [Internet]. 2019 Oct 7 [cited 2022 Jan 31];151(10):1173. Disponible en: </pmc/articles/PMC6785733/>
5. Conte Camerino D, Tricarico D, Desaphy JF. Ion channel pharmacology. Neurotherapeutics [Internet]. 2007 Apr [cited 2022 Jan 29];4(2):184–98. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17395128/>
6. Imbrici P, Liantonio A, Camerino GM, De Bellis M, Camerino C, Mele A, et al. Therapeutic Approaches to Genetic Ion Channelopathies and Perspectives in Drug Discovery. Front Pharmacol [Internet]. 2016 [cited 2022 Jan 31];7(MAY). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27242528/>
7. Morillas NS. El papel del dominio central del canal BK_{Ca} en la transducción intramolecular de su modulación. Trabajo fin de máster. Centro de genética cardiovascular. Instituto de investigación biomédica de girona. 2014 Jun.
8. Etxeberria Larraza A. Mecanismos moleculares implicados en la potenciación de canales de potasio KCNQ2/3. Trabajo doctoral. Universidad autonoma de madrid. Facultad de medicina.

9. Proyecto ITACA [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Disponible en:
<https://www.itaca.edu.es/canales-sodio.htm>
10. Jiménez L, Yolanda Y, Mora S, Mélida R. Artículo de revisión. Disponible en:
<http://www.scielo.org.co/pdf/nova/v18n34/1794-2470-nova-18-34-57.pdf>
11. Diferencia entre los receptores AMPA y NMDA - El Paso's Personal Injury Doctors 915-850-0900 [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Disponible en:
<https://es.personalinjurydoctorgroup.com/2019/08/12/difference-between-ampa-and-nmda-receptors/>
12. Flores-Soto ME, Chaparro-Huerta V, Escoto-Delgadillo M, Vazquez-Valls E, González-Castañeda RE, Beas-Zarate C. Estructura y función de las subunidades del receptor a glutamato tipo NMDA. *Neurología*. 2012 Jun 1;27(5):301–10.
13. GABA (neurotransmisor): qué es y qué funciones desempeña [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Disponible en: <https://psicologiaymente.com/neurociencias/gaba-neurotransmisor>
14. Bartolomé D. Neuroanatomía del ácido gamma-aminobutírico (GABA). Localización anatómica y conexiones de los grupos celulares que contienen GABA Grado en Farmacia. *Neuroanatomía Química*. Curso 2020-2021.
15. Epilepsia | ¿Qué es la Epilepsia? | PortalClínic [Internet]. [cited 2022 Mar 17]. Disponible en:
<https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/epilepsia>
16. Epilepsia - Síntomas y causas - Mayo Clinic [Internet]. [cited 2022 Mar 21]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/epilepsy/symptoms-causes/syc-20350093>
17. Excitabilidad neuronal y epilepsia | NeuroWikia [Internet]. [cited 2022 Mar 21]. Disponible en: <http://www.neurowikia.es/content/excitabilidad-neuronal-y-epilepsia>
18. Participación de los canales de calcio dependientes de voltaje en el desarrollo de la epilepsia [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Disponible en:

http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572010000300004

19. Villanueva V, Girón JM, Martín J, Hernández-Pastor LJ, Lahuerta J, Doz M, et al. Impacto económico y en calidad de vida de la epilepsia resistente en España: estudio ESPERA. *Neurología* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2022 Feb 23];28(4):195–204. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-impacto-economico-calidad-vida-epilepsia-S0213485312001211>
20. García-Ramos R, Pastor AG, Masjuan J, Sánchez C, Gil A. FEEN: Informe sociosantario FEEN sobre la epilepsia en España. *Neurología* [Internet]. 2011 Nov 1 [cited 2022 Mar 9];26(9):548–55. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-feen-informe-sociosantario-feen-sobre-S0213485311001629>
21. Meca Lallana V, Mora JV. Fármacos antiepilépticos. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2018170>
22. Descripción de los distintos fármacos que se emplean como antiepilépticos [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Disponible en: <https://www.apicepilepsia.org/farmacos-anti-epilepticos-fae/#Salto1>
23. Vidaurre J, Herbst J. Nuevos fármacos antiepilépticos. *Buenos Aires*. 2019;79:48–53. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802019000700012
24. Norton RS, Chandy KG. Venom-derived peptide inhibitors of voltage-gated potassium channels. *Neuropharmacology*. 2017 Dec 1;127:124–38.
25. Chow CY, Absalom N, Biggs K, King GF, Ma L. Venom-derived modulators of epilepsy-related ion channels. *Biochem Pharmacol*. 2020 Nov 1;181:114043.
26. Doupnik CA. Venom-derived peptides inhibiting Kir channels: Past, present, and future. *Neuropharmacology* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 Feb 16];127:161–72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28716449/>

27. Solis H, López Hernández E. Canales de K⁺ tipo M y su relación con la canalopatía en la epileptogénesis. Artículo de revisión. 2011; 200-208. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2011/ane114f.pdf>