

## Desentrañando la hemiplejía alternante infantil: una revisión exploratoria

María Paula Rengifo Mosquera<sup>1</sup> , Nathalie Yepes Madrid<sup>1</sup> ,  
Alfonso María Valencia Caicedo<sup>1</sup> , José Fernando Gómez Urrego<sup>1, 2</sup>

### Resumen

**Introducción:** la hemiplejía alternante de la infancia (AHC, según sus siglas en inglés) es un trastorno neurológico poco frecuente, caracterizado por un grupo amplio y heterogéneo de manifestaciones clínicas que inician antes de los 18 meses de edad. El objetivo de esta revisión fue explorar la literatura disponible sobre la AHC, enfatizando sus aspectos clínicos, etiopatogénicos y terapéuticos, a través de una revisión cualitativa no estructurada del tipo narrativo que permitiera una mirada amplia y comprensiva del tema, más allá de los criterios clásicos de inclusión.

**Materiales y métodos:** se realiza una revisión exploratoria de la literatura en búsqueda de epidemiología, etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnósticos y enfoques de tratamiento de la AHC. Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, SciELO, Lilacs y Bireme, sin restricción de idioma ni fecha de publicación.

**Resultados:** en la búsqueda inicial se identificaron 371 estudios, de los cuales se excluyeron los que solo abordaban adultos, se revisaron los abstracts y textos completos, y se incluyeron 29 artículos.

**Discusión:** la prevalencia de AHC es de 1/1 000 000 en niños y se asocia a variantes en *ATP1A3*, responsable de la bomba de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa y la regulación de la excitabilidad neuronal. Clínicamente, presenta episodios paroxísticos transitorios de paresia o hemiplejía, precedidos por estrés ambiental, baño o factores psicológicos y puede asociarse con deterioro de funciones cognitivas, disfunción autonómica, alteración de la conciencia, epilepsia, distonía, ataxia y coreoatetosis. El diagnóstico principalmente se basa en los criterios clínicos y la presencia de una variante genética confirma el diagnóstico. El tratamiento consiste en el control de los eventos paroxísticos y de comorbilidades, incluyendo fármacos como benzodiazepinas, flunarizina y topiramato.

**Conclusiones:** AHC es una enfermedad rara pero compleja, que requiere de un abordaje multidisciplinario. Se necesitan estudios multicéntricos, controlados y estandarizados con seguimiento a largo plazo para comprender mejor la naturaleza de esta enfermedad.

**Palabras clave:** hemiplejía alternante de la infancia, hemiplejía, epilepsia, gen *ATP1A3*, gen *ATP1A2*, trastornos relacionados con *ATP1A3*.

## Unraveling Childhood Alternating Hemiplegia: A scoping review

### Abstract

**Introduction:** Alternating hemiplegia of childhood (AHC) is a rare neurological disorder characterized by a wide and heterogeneous range of clinical manifestations that begin before the age of 18 months. The objective of this review was to explore the available literature on AHC, with an emphasis on its clinical, etiopathogenic, and therapeutic aspects, through an unstructured qualitative narrative review that would allow for a broad and comprehensive understanding of the topic, beyond the classical inclusion criteria.

**Materials and methods:** A scoping review of the literature was conducted to search for epidemiology, etiopathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and treatment approaches for AHC. A literature search was performed on PubMed, SciELO, LILACS and BIREME with no restrictions on language or publication date.

**Results:** The initial search identified 371 studies, of which those addressing only adults were excluded. Abstracts and full texts were reviewed, resulting in the inclusion of 29 articles.

**Discussion:** The prevalence of AHC is 1 in 1,000,000 in children and is associated with variants in *ATP1A3*, which is responsible for the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase pump and regulation of neuronal excitability. Clinically, it presents as transient paroxysmal episodes of paresis or hemiplegia, preceded by environmental stress, bathing, or psychological factors, and may be associated with cognitive function deterioration, autonomic dysfunction, altered consciousness, epilepsy, dystonia, ataxia, and choreoathetosis. The diagnosis is primarily based on clinical criteria, and the presence of a genetic variant confirms the diagnosis. Treatment involves managing paroxysmal events and comorbidities, including medications such as benzodiazepines, flunarizine, and topiramate.

**Conclusion:** AHC is a rare but complex disease that requires a multidisciplinary approach. Multicenter, controlled, and standardized studies with long-term follow-up are needed to better understand the nature of this disease.

**Keywords:** Alternating hemiplegia of childhood (AHC), Hemiplegia, Epilepsy, *ATP1A3* gene, *ATP1A2* gene, *ATP1A3*-related disorders.

- 1 Universidad Libre, seccional Cali, Cali, Colombia
- 2 Fundación Clínica Infantil Club Noel, Cali, Colombia

**Correspondencia/Correspondence:** María Paula Rengifo Mosquera, carrera 109 #22-00, Cañasgordas, Cali (Valle del Cauca), Colombia.  
Correo-e: mariaprengifo@hotmail.com

**Historia del artículo/Article info**  
Recibido/Received: 23 de septiembre, 2024  
Revisado/Revised: 8 de abril, 2025  
Aceptado/Accepted: 7 de mayo, 2025  
Publicado/Published online: 2 de julio, 2025

**Citation/Citación:** Rengifo Mosquera MP, Yepes Madrid N, Valencia Caicedo AM, Gómez Urrego JF. Desentrañando la hemiplejía alternante infantil: una revisión exploratoria. Acta Neurol Colomb. 2025;41(3):e1911. <https://doi.org/10.22379/anc.v41i3.1911>



## Introducción

La hemiplejía alternante de la infancia (*AHC*, según sus siglas en inglés) es un trastorno neurológico poco frecuente, con una incidencia aproximada de 1/1000000 de recién nacidos vivos, dado por un grupo amplio y heterogéneo de manifestaciones clínicas que inician antes de los 18 meses de edad. La *AHC* está caracterizada por episodios paroxísticos transitorios de paresia o hemiplejía, que afectan a uno o ambos lados del cuerpo con duración variable. Estos eventos son precedidos por factores desencadenantes como estrés ambiental, baños o factores psicológicos, ocurriendo de forma independiente o en asociación con otras manifestaciones clínicas, como deterioro de funciones cognitivas, disfunción autonómica, alteración de la conciencia y movimientos anormales, como epilepsia, distonía, ataxia y coreoatetosis (1).

Debido a la escasez y dispersión de la evidencia sobre *AHC*, se optó por una revisión cualitativa no estructurada para permitir un análisis narrativo e interpretativo. En el presente estudio se propuso describir las características clínicas, genéticas y terapéuticas de la *AHC*, identificar elementos comunes y divergentes en la literatura, y señalar vacíos de conocimiento que puedan orientar futuras investigaciones.

## Materiales y métodos

### Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en PubMed, SciELO, Lilacs y Bireme, sin limitaciones de idioma o fecha, revisando también las referencias para identificar más estudios relevantes. Se utilizaron términos como "Alternating hemiplegia" y "Pediatric OR Child", cruzando términos MeSH con palabras clave mediante operadores booleanos (OR, AND) (la estrategia de búsqueda puede ser revisada en el anexo 1). La revisión siguió la guía PRISMA-ScR para revisiones panorámicas, como se muestra en la figura 1.

### Gestión de referencias

Se utilizó Mendeley para organizar y referenciar los artículos seleccionados.

### Criterios de selección

No se aplicaron filtros de idioma ni fecha y los artículos fueron seleccionados por su relevancia clínica y conceptual.

## Extracción y síntesis

No se realizó extracción formal ni estadificación de datos, pero se incluyó una síntesis narrativa integrando hallazgos clave y manteniendo la riqueza contextual que una revisión estructurada podría omitir.

Según la normativa colombiana (Resolución 008430 de 1993), esta revisión fue clasificada como investigación sin riesgo, ya que no hubo intervención ni modificación de variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales.

## Resultados

La búsqueda inicial identificó 371 estudios. Tras excluir los que solo abordaban adultos, se revisaron los abstracts y textos completos para evaluar su elegibilidad, como se muestra en la figura 1. Finalmente, se incluyeron 29 artículos: 13 revisiones de tema, 6 series de casos, 6 estudios descriptivos observacionales, 2 ensayos clínicos aleatorizados, 1 página web y 1 documento del Ministerio de Salud Colombiano. Los resultados más frecuentes y relevantes de la literatura se presentan en la tabla 1.

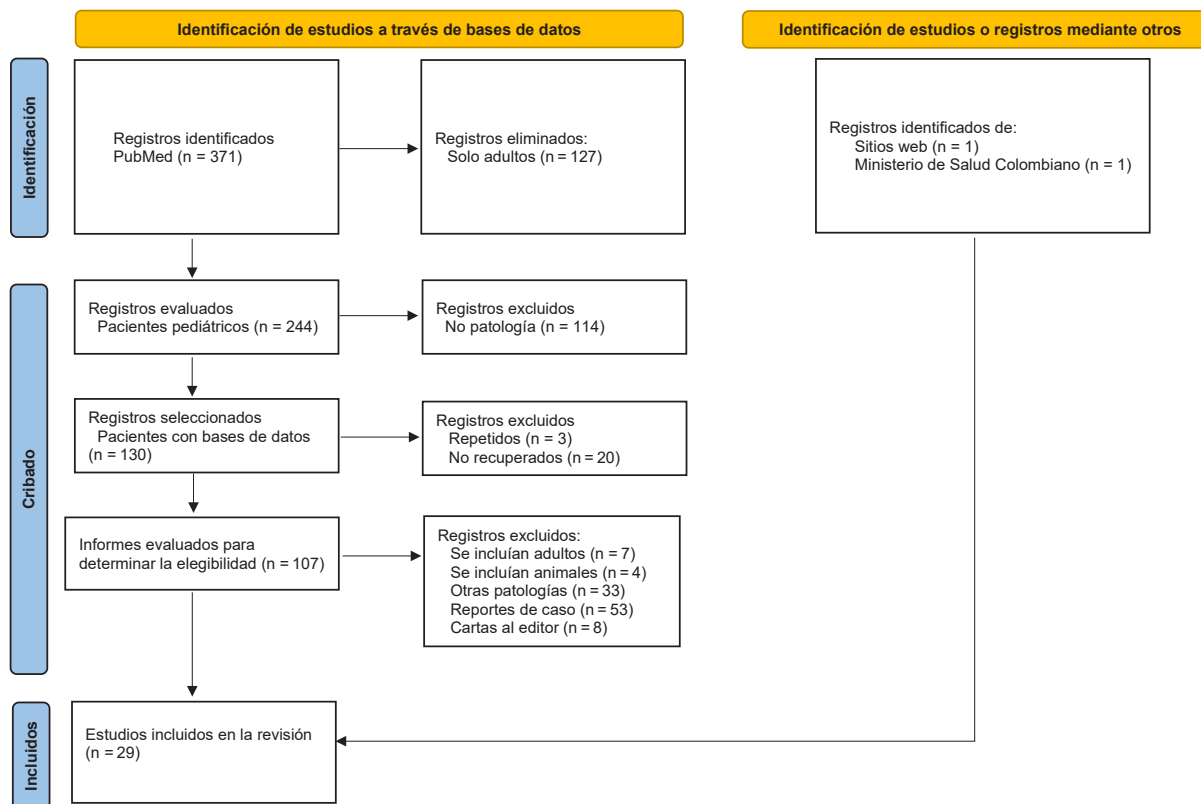
## Discusión

### Epidemiología

La prevalencia de *AHC* es de 1/1000000 en menores de 16 años, pero este número podría estar subestimado debido a la variabilidad en la presentación clínica y la falta de análisis genético en los datos epidemiológicos precedentes (1-2). En el último reporte de datos bibliográficos sobre prevalencia e incidencia de enfermedades raras, realizado por Orphanet en el año 2022, se reportaron 12 casos de *AHC* (3). En el último reporte oficial de enfermedades huérfanas del año 2019 de Colombia, una persona presentó hemiplejía alternante familiar nocturna benigna infantil (4).

### Etiopatogenia

La fisiopatología de la *AHC* era totalmente desconocida hasta la reciente identificación de variantes en *ATP1A3*. Este gen se encuentra localizado en el cromosoma 19q13.2 y su patrón de herencia es autosómico dominante. La mayoría de los casos de novo se presentaron como aquellas variantes que no es-



\*Si es posible, considere reportar el número de registros identificados en cada base de datos o registro consultado (en lugar del número total de todas las bases de datos/registros).

\*\*Si se utilizaron herramientas de automatización, indique cuántos registros fueron excluidos por una persona y cuántos por las herramientas de automatización.

**Figura 1. Flujograma de artículos seleccionados**

**Fuente:** elaboración propia basado en los criterios de la declaración PRISMA 2020.

tuvieron presentes en los padres del paciente y que ocurrieron por primera vez en el individuo afectado, lo cual tiene implicaciones significativas para el consejo genético. Los avances en la investigación genética han permitido conocer el papel de las variantes en los genes *ATP1A2* (*AHC-1*; OMIM#104290) y *ATP1A3* (*AHC-2*; OMIM#614820), los cuales codificaron dos subunidades alfa diferentes de la membrana  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa, bomba de iones, específica de las neuronas implicadas en la regulación de la excitabilidad neuronal.

Desde que las variantes en *ATP1A3* se identificaron por primera vez en el año 2012 en pacientes con *AHC*, la prevalencia de variantes en pacientes esporádicos que han cumplido con los criterios de diagnóstico clásicos para *AHC* ha variado del 70% al 100% en una variedad de orígenes étnicos. Hasta la fecha, se

han identificado más de 60 variantes diferentes causantes de la enfermedad en el gen *ATP1A3*, siendo las más frecuentes D801N (43%), E815K (16%) y G947R (11%). En algunos casos de hemiplejía alternante y hallazgos atípicos, se han descrito variantes en los genes *ATP1A2* (1q23.2), *CACNA1A*, *ADCY5*, *TANGO2* y *SLC1A3* (5-6).

El estudio de Simmons et al. (7) se expuso evidencia directa de una actividad de transporte de iones deteriorada de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa que se correlacionaba con un potencial de membrana en reposo despolarizado y una fase de poshiperpolarización más pequeña en neuronas diferenciadas de células madre pluripotentes, inducidas y derivadas de pacientes con *AHC*, en relación con neuronas derivadas de líneas de células madre pluripotentes de control sanas. El nivel observado de despolarización del potencial de

**Tabla 1. Resumen de los resultados más frecuentes y relevantes en la literatura**

Categoría temática	Resultados
Epidemiología	La prevalencia de la <i>AHC</i> es de 1/1 000 000 en niños menores de 16 años.
	Puede variar teniendo en cuenta la variabilidad en la presentación clínica y la falta de análisis genético.
Etiopatogenia	Se asocia a variantes en el gen <i>ATP1A3</i> , localizado en el cromosoma 19q13.2, con patrón de herencia autosómico dominante y en la mayoría de casos de novo.
	El gen <i>ATP1A3</i> codifica dos subunidades alfa diferentes de la transmembrana Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> ATPasa, bomba de iones, específica de las neuronas implicada en la regulación de la excitabilidad neuronal.
Manifestaciones clínicas	Las variantes del gen <i>ATP1A3</i> pueden dar lugar a una amplia divergencia fenotípica: <i>AHC</i> , distonía-parkinsonismo, clínicas síndrome de CAPOS y epilepsia de inicio temprano.
	Fase uno (primeros meses de vida): nistagmo unilateral, desviación ocular, episodios distónicos y retraso en el desarrollo.
	Fase dos (1-5 años): ataques de hemiplejía típicos, movimientos anormales, ataques distónicos y coreoatetosis.
	Fase tres: déficits neurológicos fijos, con episodios distónicos y hemipléjicos menos frecuentes y graves.
	Síntomas premonitorios de la hemiplejía: cefalea, trastornos del estado de ánimo del comportamiento, vómitos, fenómenos sensoriales en manos y pies.
	Características de la hemiplejía: aparición repentina e inesperada de hemiplejía, pero siempre durante la etapa de vigilia, con hiperventilación o disfunción autonómica. Los reflejos osteotendinosos están ausentes en la mayoría de los pacientes y hay fluctuaciones en su gravedad y localización, con mayor frecuencia en un lado del cuerpo.
	Síntomas asociados: disfunción del sistema nervioso autónomo, anomalías oculares, disartria, disfagia, problemas respiratorios, deterioro cognitivo, epilepsia, trastornos de conducción cardíaca y endocrinopatías centrales.
	Factores desencadenantes: excitación, estrés, cansancio, trauma, luz brillante, calor, frío o un baño.
Diagnóstico	Criterios clínicos: a) inicio antes de los 18 meses de edad; b) fenómenos autónomos; c) deterioro cognitivo; d) episodios repetidos de hemiplejía que a veces involucran ambos lados del cuerpo; e) anomalías neurológicas como coreoatetosis; f) desaparición de los síntomas con el sueño y su reaparición tras el despertar.
	Pruebas genéticas: secuenciación del gen <i>ATP1A3</i> , paneles multigénicos dirigidos, exoma clínico o exoma en trío y secuenciación del genoma.
Tratamiento	Tratamiento agudo, con el fin de abortar los episodios epilépticos paroxísticos y no epilépticos, y medicamentos preventivos para disminuir la frecuencia, duración y gravedad de estos episodios.
	Manejo farmacológico: se han utilizado benzodiazepinas, flunarizina y topiramato, la dieta cetogénica, la triheptanoína, los esteroides, la amantadina, la memantina, el aripiprazol, el ATP oral, la coenzima Q, la acetazolamida, el dextrometorfan y el estimulador del nervio vago, con diferentes tasas de éxito.

**Fuente:** elaboración propia.

membrana en reposo fue suficiente para amortiguar la excitabilidad (menor frecuencia de disparo del potencial de acción evocado), que se consideró secundario a la disponibilidad atenuada del canal de sodio dependiente del voltaje (7).

Se ha utilizado la espectroscopia de resonancia magnética con el objetivo de investigar los cambios de los metabolitos cerebrales en pacientes con *AHC* durante las fases ictales e interictales hemipléjicas y se ha encontrado que la relación N-acetilaspártato (NAA)/creatina (Cr) de los lóbulos frontales, ganglios basales y lóbulos temporales en el hemisferio

hemipléjico contralateral durante las fases ictales, es significativamente menor que en los pacientes con *AHC*, durante las fases interictales y en los sujetos de control. Adicionalmente, hay concentraciones significativamente mayores de compuestos que contienen colina (Cho)/Cr en las regiones correspondientes. Estos hallazgos sugieren disfunciones metabólicas neuronales en los lóbulos frontales, lóbulos temporales y ganglios basales en pacientes con *AHC*, durante las fases ictales que quizás estén involucradas en la patogénesis de la *AHC*. A pesar de la utilidad mencionada de la espectroscopia por re-

sonancia magnética para investigar alteraciones metabólicas cerebrales en *AHC*, no se considera parte del protocolo diagnóstico estándar y su valor diagnóstico sigue siendo exploratorio (8).

### Manifestaciones clínicas

Las variantes del gen *ATP1A3* pueden dar lugar a una amplia gama de síndromes neurológicos. Esta divergencia fenotípica se manifiesta en la asociación de diferentes alteraciones genéticas con fenotipos clínicos específicos, como *AHC*, distonía-parkinsonismo, síndrome de CAPOS y epilepsia de inicio temprano. La expresión de uno u otro síndrome depende en gran medida del tipo de variante (por ejemplo, missense o deleciones) y de su ubicación dentro del gen, lo que influye directamente en la función de la proteína codificada y, por ende, en la presentación clínica del paciente.

Mikati et al. describen un curso clínico complejo de los pacientes con *AHC* que evoluciona en tres fases distintas. La primera fase comienza durante los primeros meses de vida y continúa durante un año, consistiendo en nistagmo unilateral, desviación ocular, episodios distónicos y retraso en el desarrollo. La segunda fase comienza a partir del año y hasta los cinco años de edad, en la que los ataques de hemiplejía se vuelven más típicos, con una frecuencia de varias veces al mes y con una duración de varios días o semanas. En esta fase se observan con frecuencia movimientos anormales, ataques distónicos y coreoatetosis. La tercera fase está representada por déficits neurológicos fijos y una identificación obvia. En esta fase, los episodios distónicos y hemipléjicos se vuelven menos frecuentes y graves (9–10).

Con respecto a la presentación de la hemiplejía, los signos premonitorios previos fueron reportados por el 41% de los pacientes y los síntomas comunes asociados con la hemiplejía fueron dolores de cabeza (en la mitad de los pacientes), trastornos del estado de ánimo, irritabilidad, alteración del comportamiento y vómitos. También se reportaron fenómenos sensoriales que involucraron manos y pies, así como fue posible la aparición repentina e inesperada de hemiplejía, pero siempre durante la etapa de vigilia con hiperventilación o disfunción autonómica. Los episodios de hemiplejía se repiten con frecuencia variable y, en los casos más graves, varias veces durante el mismo día. Los reflejos osteotendinosos están ausentes en la mayoría de los pacientes, pero en al-

gunos se detectan reflejos osteotendinosos profundos y enérgicos, e incluso el signo de Babinski. Otra característica de la hemiplejía son las fluctuaciones en su gravedad y localización de compromiso, siendo con mayor frecuencia en un lado del cuerpo, pero usualmente es más severa en el lado opuesto.

La hemiplejía puede acompañarse de disfunción del sistema nervioso autónomo y los signos más típicos de ello fueron: cambios en el color de la piel; palidez; enrojecimiento o, a veces, cianosis; cambios en el diámetro de la pupila (miosis o midriasis); vómitos; diarrea; sudoración o aumento de la temperatura corporal. En esta patología también se presentan anomalías oculares, las cuales consisten en nistagmos unilaterales, asociados o no a episodios paroxísticos distónicos. Algunos estudios reportaron este como el síntoma más frecuente y de aparición más temprana (11). La tetraplejía, especialmente la flácida, es el tipo de plejía menos común, causando no solo inmovilización de los pacientes sino también problemas del habla (principalmente disartria), disfagia y problemas respiratorios, incluida insuficiencia respiratoria en los casos más graves (12).

Los factores desencadenantes fueron la excitación, el estrés, el cansancio, el trauma, la luz brillante, el calor, el frío o un baño (12).

El efecto beneficioso del sueño sobre los fenómenos paroxísticos y la reanudación de los movimientos normales es uno de los criterios diagnósticos de la *AHC*. La remisión de los síntomas puede observarse incluso después de una breve siesta (1).

Existen otras manifestaciones clínicas además de los eventos hemipléjicos, dado que se han reportado deterioros significativos en cognición, lenguaje expresivo y receptivo, función ejecutiva, atención y comportamiento. Dentro del espectro neuropsiquiátrico se encuentra el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH), el comportamiento disruptivo y el trastorno de ansiedad (1, 13).

Rara vez se observa la epilepsia al comienzo de los signos de *AHC*, pero durante el curso del trastorno, se informa de su presencia en aproximadamente el 50% de los casos. En el estudio de Sweney et al. (14), en 44 de 103 (43%) pacientes con *AHC* registrados, las convulsiones fueron generalizadas, tónicas o tónico-clónicas, y se informó que la edad media de los ataques de inicio epiléptico fue alrededor de los 6 años. En dicho estudio, diez niños (23%) no mostraron más episodios epilépticos hasta la edad

de 10 años o más (14). En otra investigación, llevada a cabo por Uchitel et al. (15), 32 de 51 (62%) pacientes con *AHC* tenían epilepsia, de los cuales 18 presentaban crisis focales y principalmente frontales, en 11 pacientes las crisis fueron generalizadas, específicamente, tónico-clónicas, mioclónicas o ausentes y en 8 de estos casos, las crisis precedieron a los otros eventos paroxísticos.

Otras manifestaciones fueron la disfunción cardíaca, específicamente se describieron anomalías de la conducción cardíaca (1).

En el estudio de Wallace et al., se evidenció el desarrollo de endocrinopatías centrales, entre ellas la pubertad precoz y la deficiencia de la hormona del crecimiento. La fisiopatología de estas enfermedades puede tener su origen en las áreas del núcleo arqueado, paraventricular y del núcleo preóptico/anterior, que muestran una expresión robusta de *ATP1A3* (16).

Por otro lado, es posible que la variabilidad en la presentación clínica se relacione con la variante genética específica. En su estudio, Sasaki et al. encontraron que, al comparar la información clínica entre los grupos de variantes Glu815Lys, Asp801Asn y otras, había diferencias significativas en la historia de inicio neonatal, nivel motor grueso, estado epiléptico y parálisis respiratoria. Lo anterior comprueba la correlación genotipo-fenotipo descrita (17-18).

Así mismo, en el estudio de Yang et al. se realizó una secuenciación completa del exoma en tres tríos y tres pacientes no relacionados, y se examinaron 41 casos típicos adicionales y 100 controles, mediante secuenciación PCR-Sanger. En dicha investigación se detectaron variantes de *ATP1A3* en el 95,7% de los pacientes con *AHC* típica, en la cual, al menos el 93,3% eran de novo. Cuatro pacientes con *AHC* atípica de aparición tardía también dieron positivo a la variante, lo que sugiere la necesidad de analizar las variantes de *ATP1A3* en los casos atípicos. En total, se identificaron 13 nuevas variantes sin sentido (T370N, G706R, L770R, T771N, T771I, S772R, L802P, D805H, M806K, P808L, I810N, L839P y G893R) en el estudio. El análisis de correlación genotipo-fenotipo mostró que los pacientes con epilepsia tenían más probabilidades de ser portadores de la variante E815K (19).

## Diagnóstico

Los criterios diagnósticos han variado con el tiempo. Al tener en cuenta que la enfermedad fue descrita por primera vez en 1971 por Verret y Steele (1); sin embargo, (1) describe que no fue sino hasta 1995 que Aicardi describió los criterios diagnósticos que luego fueron ajustados por Mikati et al. en el año 2000 (10). A pesar de que los criterios propusieron el inicio de las manifestaciones clínicas antes de los 18 meses de edad, los primeros estudios evidenciaron que la edad de diagnóstico se encontraba alrededor de los 4 años (10).

Los criterios de diagnóstico para *AHC* fueron expresados por Krageloh, Aicardi y Bourgeois, y consistían en:

- a) Inicio antes de los 18 meses de edad.
- b) Fenómenos autónomos.
- c) Deterioro cognitivo.
- d) Episodios repetidos de hemiplejía que a veces involucran ambos lados del cuerpo.
- e) Anomalías neurológicas como coreoatetosis.
- f) Desaparición de los síntomas con el sueño y su reaparición tras el despertar.

Los signos clínicos de la *AHC* son complejos, heterogéneos y siguen un patrón único: su progresión clínica tiende a ocurrir en fases secuenciales distintas; además, los episodios paroxísticos a menudo están precedidos por factores precipitantes como el estrés ambiental, el baño y otros eventos (9-10).

Como se puede evidenciar, la presentación clínica tiene un espectro bastante amplio y la variabilidad de las manifestaciones individuales y la evolución de los síntomas han dificultado el diagnóstico. Por lo tanto, los problemas de diagnóstico erróneo podrían explicar la baja prevalencia de este síndrome (12). Adicionalmente, alrededor del 25% de los pacientes no presentan variantes genéticas, por lo que es frecuente que se diagnostique y trate inicialmente como epilepsia refractaria (20-21).

El diagnóstico de *AHC* es principalmente clínico, pero la presencia de una variante genética es de valor para

confirmar el diagnóstico y ayudar en el pronóstico (20). Dentro de las pruebas genéticas a utilizar, se encuentran: secuenciación del gen *ATP1A3* (si hay alta sospecha clínica), paneles multigénicos dirigidos (distonías, epilepsias, movimientos anormales), exoma clínico o exoma en trío (en casos con fenotipo complejo) y secuenciación del genoma (en casos sin diagnóstico confirmado por las pruebas anteriores). Las pruebas adicionales sirven solo para excluir otras enfermedades que causan hemiplejía alternante (12).

Las variantes genéticas más comunes de la migraña hemipléjica incluyen *SCN1A*, *CACNA1A*, *ATP1A2* y *ATP1A3* (20), y en casos familiares se han identificado variantes en *GRIN2A* y *KCNQ2* (22).

La secuenciación de nueva generación es una prueba genética bastante útil, ya que se ha evidenciado que las variantes en un solo gen pueden producir un amplio espectro de manifestaciones clínicas, pero con evidencia de características superpuestas después de un análisis fenotípico profundo. En este caso, el síndrome de *AHC*, el síndrome de distonía parkinsoniana de inicio rápido (RDP, según sus siglas en inglés) y el síndrome CAPOS (ataxia cerebelosa, arreflexia, pie cavo, atrofia óptica y pérdida auditiva neurosensorial) son un ejemplo (18, 23).

Las neuroimágenes, como la resonancia magnética cerebral, pueden ser normales en el contexto de aparición aguda de nuevos síntomas neurológicos o episodios recurrentes de deterioro neurológico; sin embargo, más adelante y en el curso de la enfermedad, en un pequeño número de individuos con el fenotipo *AHC*, se han descrito anomalías más sutiles, como atrofia cerebral difusa, atrofia cerebelosa aislada o esclerosis temporal mesial (24).

El abordaje de esta enfermedad requiere de la comprensión de esta enfermedad y la asociación con colaboradores internacionales y organizaciones. Dentro de estas, se encuentra la Clínica y Programa Multidisciplinario de *AHC* y Trastornos Relacionados de Duke, en asociación con la Fundación Cure *AHC*, que han desarrollado un programa de atención integral y educación a los pacientes atendidos desde principios del año 2013. Otra de las organizaciones es el Consorcio Internacional de Investigación de *AHC* (*IAHCRC*, según sus siglas en inglés). Estos equipos cuentan con médicos y expertos en neurología, cardiología, salud conductual infantil, genética médica, neurodesarrollo, neuropsicología, enfermería, fisioterapia, terapia ocupacional, psiquiatría, medicina del sueño y patología del habla y el lenguaje (20).

## Tratamiento

El tratamiento debe basarse en un plan de tratamiento detallado que incluya un estricto mantenimiento de un diario sobre los diferentes eventos paroxísmicos. Las estrategias de tratamiento son esenciales para el tratamiento agudo, con el fin de abordar los episodios epilépticos paroxísmicos y no epilépticos (paralíticos o distónicos), y los medicamentos preventivos para disminuir la frecuencia, la duración y la gravedad de estos episodios (25). Es de vital importancia la documentación detallada de tipo, frecuencia, duración y gravedad del episodio por parte del familiar, ya que puede ayudar a identificar la actividad de la enfermedad, así como una posible mejoría de los síntomas después del inicio de un agente (25).

No existe una terapia modificadora de la enfermedad para la *AHC* y se han probado varios agentes como las benzodiazepinas, la flunarizina, el topiramato, la dieta cetogénica, la triheptanoína, los esteroides, la amantadina, la memantina, el aripiprazol, el ATP oral, la coenzima Q, la acetazolamida, el dextrometorfano y el estimulador del nervio vago, con diferentes tasas de éxito, abordando los ataques y reduciendo la frecuencia o la gravedad de los episodios paroxísmicos (25).

Se han utilizado benzodiazepinas como diazepam, midazolam, clonazepam y lorazepam. Estos medicamentos pueden ser útiles, teniendo en cuenta el desequilibrio glutamatérgico-GABAérgico que puede ser responsable de los episodios paroxísmicos en la *AHC*, tanto para los episodios epilépticos y no epilépticos. Como estos pacientes pueden presentar encefalopatía durante la fase aguda y la ingesta oral puede no ser posible, las benzodiazepinas administradas por otras vías, como midazolam bucal o intranasal, clonazepam o diazepam rectal, pueden ser útiles. Por otro lado, se encuentran los agentes no benzodiazepínicos sedantes, como la melatonina, el hidrato de cloral, la difenhidramina y el fenobarbital, sin embargo, el hidrato de cloral y el oxibato de sodio son de difícil acceso en muchos países y se ha evidenciado empeoramiento de los episodios, dificultad respiratoria, desaturaciones, anomalías del comportamiento y sedación como efectos adversos (25).

Por otro lado, se encuentran los medicamentos profilácticos. Dentro de ellos, la flunarizina, un bloqueador selectivo de los canales de calcio, es el agente más comúnmente utilizado (reportado en cientos de pacientes publicados). En dosis de 5 a 20 mg/día se ha utilizado con una seguridad razonable a lar-

go plazo y una eficacia parcial, aunque se desconoce el beneficio a largo plazo. Este medicamento no es útil en el tratamiento de la epilepsia ni en el deterioro cognitivo. En cambio, se ha evidenciado que los pacientes que no recibieron flunarizina presentaron deterioros motores graves. Este fármaco requiere de seguimiento para síntomas extrapiramidales, depresión y cansancio (17, 25–26).

El topiramato es un bloqueador de los canales de sodio dependientes del voltaje neuronal, además, mejora la actividad de GABA(A), antagoniza los receptores de glutamato AMPA/kainato e inhibe débilmente la anhidrasa carbónica. Este ha demostrado una mejoría en series de casos pequeñas, pero las revisiones retrospectivas de cohortes más grandes mostraron solo un beneficio poco frecuente (25). En el estudio de Jiang et al. se reportó eficacia en pacientes que no respondieron a la flunarizina, así como en dos pacientes recién diagnosticados, encontrando que la frecuencia y la duración de los ataques hemipléjicos mejoraron significativamente en todos los pacientes. También mejoraron otros síntomas, como convulsiones, migraña, movimientos involuntarios, síntomas autonómicos y deterioro del desarrollo mental (6, 27). Dentro de sus efectos adversos se encontró enlentecimiento cognitivo, parestesia, acidosis metabólica, nefrolitiasis, anorexia, pérdida de peso, hipohidrosis, glaucoma e ideación suicida (25).

La dieta cetogénica induce a un aumento de la activación de los canales de potasio sensibles al trifosfato de adenosina (ATP), reducción de las fluctuaciones de la glucosa, aumento de la biogénesis mitocondrial, fosforilación oxidativa, aumento de los niveles de GABA, reducción de la excitabilidad y activación neuronal, y estabilización de la función sináptica. Se ha encontrado evidencia en eficacia en series de casos y el beneficio adicional de la dieta cetogénica es su conocido efecto beneficioso en la epilepsia refractaria, que se produce en aproximadamente la mitad de los pacientes con *AHC*. Esta dieta también podría aumentar el estado de alerta y la capacidad cognitiva del paciente. Además, se asocia a estreñimiento, vómitos, dolor abdominal, aumento de los triglicéridos séricos y del colesterol total y LDL, cálculos renales, retraso del crecimiento, desaceleración de la altura, miocardiopatía, intervalo QT prolongado y pancreatitis (25, 28).

La triheptanoína proporciona sustratos adecuados, tanto para el metabolismo de los ácidos grasos como

para las reacciones anapleróticas, sin embargo, los ensayos no han logrado mostrar una mejoría.

Otros medicamentos estudiados han sido betametasona, amantadina, memantina, aripiprazol, ATP oral, coenzima Q y acetazolamida, sin embargo, solo se encontraron en reportes de casos.

Es importante tener en cuenta que, debido a que la frecuencia y la gravedad de estos eventos paroxísticos pueden fluctuar naturalmente en un periodo corto, se deben comparar al menos de seis meses a un año antes y después de la administración del agente para comprender su posible utilidad (25).

Con respecto al manejo de la epilepsia asociada a esta enfermedad, presente en aproximadamente el 50% de los pacientes, ningún fármaco antiepiléptico en particular es superior a otros; sin embargo, debido al probable efecto del topiramato en los episodios hemipléjicos, este se ha utilizado anteriormente para el tratamiento de la epilepsia. Debido a la desregulación desproporcionada del GABA, se puede utilizar un medicamento GABAérgico como el clobazam. Por otra parte, se han utilizado otros antiepilépticos con diversos mecanismos de acción, como el fenobarbital, la fenitoína, el ácido valproico, el felbamato, la etosuximida y el levetiracetam, con distintos niveles de eficacia (25).

Además, el manejo de los trastornos del movimiento, como la coreoatetosis distónica, se basa en el uso de un agente que agote la dopamina o un bloqueador del receptor de dopamina, como levodopa-carbidopa. Se ha utilizado clonazepam, baclofeno, valproato, levetiracetam y toxina botulínica, pero el beneficio es, en el mejor de los casos, incompleto y no se ha informado de una mejoría definitiva (25).

Los estudios sobre el manejo de la migraña demuestran que el topiramato, la coenzima Q y el valproato son los medicamentos preventivos más utilizados. Otros preventivos de la migraña de uso común son la amitriptilina o el verapamilo, pero no se dispone de ningún estudio de alta calidad que demuestre la superioridad de un agente sobre otro (25).

Otra alternativa de manejo que se ha estudiado es la terapia con cannabidiol (CBD). El estudio de Patel et al. presentó respuestas positivas durante el uso de CBD en pacientes con *AHC*, siendo un medicamento potencialmente eficaz, no solo para las convulsiones, sino también para los episodios de *AHC*. Este fármaco redujo la neuroinflamación, la excitotoxicidad y también actuó como agonista/antagonista de algu-

nos receptores (especialmente el receptor de serotonina 1A, el receptor cannabinoide tipo 1, el receptor cannabinoide tipo 2, el receptor activado por el proliferador de peroxisomas gamma y el receptor de potencial transitorio vanilloide tipo 1) (29).

Actualmente, hay estudios registrados en el sitio de ClinicalTrials que buscan mejorar la sintomatología del paciente con *AHC* (anexo 2).

### Comentarios finales

A pesar de los avances en el entendimiento de la *AHC*, persisten importantes vacíos en la literatura. La mayoría de los estudios disponibles se basan en series de casos o cohortes pequeñas, lo que ha limitado la generalización de los hallazgos. Además, existe una marcada heterogeneidad metodológica en cuanto a los criterios diagnósticos utilizados, las herramientas de evaluación clínica y los desenlaces reportados, lo cual dificulta la comparación entre los estudios.

#### Limitaciones

Esta revisión presenta varias limitaciones que deben considerarse. En primer lugar, gran parte de la evidencia disponible provino de estudios observacionales, series de casos o cohortes con tamaños muestrales pequeños, lo cual limitó la validez externa de los hallazgos. La ausencia de estudios controlados y la escasez de ensayos clínicos también restringieron la posibilidad de establecer conclusiones sólidas sobre la eficacia terapéutica. Por último, esta revisión no contempló una búsqueda sistemática, lo que pudo haber dejado fuera algunos trabajos relevantes.

#### Implicaciones clínicas

Desde el punto de vista clínico, la *AHC* continúa representando un reto diagnóstico y terapéutico significativo. El reconocimiento temprano de los signos cardinales de la enfermedad es crucial para orientar adecuadamente el abordaje y facilitar el acceso a estudios genéticos, especialmente en regiones donde su disponibilidad es limitada. Además, el conocimiento limitado sobre la fisiopatología y los mecanismos moleculares de la *AHC* ha impedido el desarrollo de tratamientos dirigidos, lo que obliga a utilizar esquemas sintomáticos con eficacia variable. La estandarización de protocolos de diagnóstico y seguimiento podría mejorar la atención de estos pacientes y facilitar la investigación multicéntrica.

### Futuras líneas de investigación

Dado el carácter complejo de la *AHC*, futuras investigaciones deberían centrarse en varios frentes. En primer lugar, se requiere la realización de estudios multicéntricos con muestras más amplias que permitan caracterizar mejor los distintos fenotipos clínicos y su correlación con variantes genéticas específicas. También es necesario avanzar en la identificación de biomarcadores diagnósticos y pronósticos, así como en el desarrollo de modelos experimentales que faciliten el estudio de los mecanismos patogénicos. Finalmente, es fundamental impulsar ensayos clínicos controlados que evalúen la seguridad y la eficacia de nuevas terapias, incluyendo tratamientos dirigidos a canales iónicos alterados, con miras a mejorar el pronóstico funcional y la calidad de vida de los pacientes.

### Conclusión

La *AHC* es una enfermedad neurológica rara, de origen genético, predominantemente asociada a variantes en el gen *ATP1A3* y que se caracteriza por episodios paroxísticos complejos que incluyen hemiplejías alternantes, movimientos oculares anormales y distonías, con una evolución clínica altamente variable. A pesar de los avances en su caracterización genética y clínica, persisten importantes vacíos en el conocimiento, especialmente en lo referente al diagnóstico precoz, el desarrollo de terapias dirigidas, el seguimiento longitudinal de los pacientes y la necesidad de establecer consensos internacionales que orienten su abordaje. Desde el punto de vista clínico, es fundamental mantener un alto índice de sospecha diagnóstica frente a pacientes con síntomas compatibles, implementar un enfoque multidisciplinario en su atención e integrar de forma temprana el acompañamiento familiar, psicológico y neuropsicológico, con el fin de mejorar el pronóstico funcional y la calidad de vida.

**Contribución de los autores.** María Paula Rengifo Mosquera: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología y redacción del borrador original; Nathalie Yepes Madrid: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología y redacción del borrador original; Alfonso María Valencia Caicedo: redacción, arbitraje y edición de correcciones; José Fernando Gómez Urrego: redacción, arbitraje y edición de correcciones.

**Implicaciones éticas.** Esta es una revisión de la literatura que se acoge a lo emanado por

la Declaración de Helsinki y lo dispuesto en la Resolución 008430 de 1993 de la normatividad colombiana, en materia de investigación, por lo cual, no se requiere de un comité de ética ni de investigación. Se tiene el aval del autor intelectual de la fotografía utilizada para su publicación. Los autores declaran que este artículo no contiene información personal que permita identificar a los pacientes

**Financiación.** No se recibió financiación para la redacción o publicación de este manuscrito.

**Conflictos de interés.** Los autores declaran que no tienen conflictos de interés con la publi-

cación de este manuscrito. Esta revisión no está siendo considerada por ninguna otra revista.

**Uso de inteligencia artificial (IA).** Los autores declaran que no usaron inteligencia artificial en la elaboración o escritura del presente artículo.

**Declaración de datos.** Los autores declaran que no existen datos disponibles, sobre este artículo, publicados previamente en acceso abierto, en repositorios. Para cualquier consulta o solicitud relacionada con el artículo se debe contactar al autor de correspondencia.

## Referencias

1. Pavone P, Pappalardo XG, Ruggieri M, Falsaperla R, Parano E. Alternating hemiplegia of childhood: a distinct clinical entity and *ATP1A3*-related disorders: a narrative review. *Medicine*. 2022;101(31):e29413. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000029413>
2. Hoei-Hansen CE, Dali CÍ, Lyngbye TJB, Duno M, Uldall P. Alternating hemiplegia of childhood in Denmark: clinical manifestations and *ATP1A3* mutation status. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014;18(1):50–4. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.08.007>
3. Orphanet Report Series. Prevalence and incidence of rare diseases: bibliographic data. Francia: Institut national de la santé et de la recherche médicale; 2023.
4. González Toloza NE. Comportamiento de la notificación de enfermedades huérfanas al Sivigila. Colombia 2019. *REN*. 2021;3(2):4–13. <https://doi.org/10.33610/01229907.2021v3n2a1>
5. Viollet L, Glusman G, Murphy KJ, Newcomb TM, Reyna SP, Sweney M, et al. Alternating hemiplegia of childhood: Retrospective genetic study and genotype-phenotype correlations in 187 subjects from the US *AHCF* registry. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127045. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127045>
6. Boonsimma P, Gasser MM, Netbaramee W, Wechapinan T, Srichomthong C, Ittiwut C, et al. Mutational and phenotypic expansion of *ATP1A3*-related disorders: report of nine cases. *Gene*. 2020;749:144709. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144709>
7. Simmons CQ, Thompson CH, Cawthon BE, Westlake G, Swoboda KJ, Kiskinis E, et al. Direct evidence of impaired neuronal Na/K-ATPase pump function in alternating hemiplegia of childhood. *Neurobiol Dis*. 2018;115:29–38. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.03.009>
8. Jiang W, Ma L, Du B, Chi Z, Zeng Q, Shan P. Application of magnetic resonance spectroscopy in patients with alternating hemiplegia of childhood: findings on metabolic dysfunctions. *Neuropediatrics*. 2014;45(3):162–8. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1363312>
9. Kansagra S, Mikati MA, Vigevano F. Alternating hemiplegia of childhood. *Handb Clin Neurol*. 2013;112:821–6. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-52910-7.00001-5>
10. Mikati MA, Kramer U, Zupanc ML, Shanahan RJ. Alternating hemiplegia of childhood: clinical manifestations and long-term outcome. *Pediatr Neurol*. 2000;23(2):134–41. [https://doi.org/10.1016/s0887-8994\(00\)00157-0](https://doi.org/10.1016/s0887-8994(00)00157-0)
11. Sweney MT, Newcomb TM, Swoboda KJ. The expanding spectrum of neurological phenotypes in children with *ATP1A3* mutations, alternating hemiplegia of childhood, rapid-onset Dystonia-Parkinsonism, CAPOS and beyond. *Pediatr Neurol*. 2015;52(1):56–64. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.09.015>
12. Gergont A, Kaciński M. Alternating hemiplegia of childhood: new diagnostic options. *Neurol Neurochir Pol*. 2014;48(2):130–5. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2013.05.003>
13. Wallace K, Uchitel J, Prange L, Jasien J, Bonner M, D'Alli R, et al. Characterization of severe and extreme behavioral problems in patients with alternating hemiplegia of childhood. *Pediatr Neurol*. 2020;111:5–12. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.06.012>
14. Sweney MT, Silver K, Gerard-Blanluet M, Pedespan JM, Renault F, Arzimanoglou A, et al. Alternating hemiplegia of childhood: Early characteristics and evolution of a neurodevelopmental syndrome. *Pediatrics*. 2009;123(3):e534–41. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2027>

15. Uchitel J, Helseth A, Prange L, Mclean M, Ghusayni R, Sachdev M, et al. The epileptology of alternating hemiplegia of childhood. *Neurology*. 2019;93(13):e1248–59. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000008159>
16. Wallace K, Greene E, Moya-Mendez M, Freemark M, Prange L, Mikati MA. Hypothalamic-pituitary dysfunction in alternating hemiplegia of childhood. *Eur J Paediatr Neurol*. 2021;32:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2021.03.007>
17. Sasaki M, Ishii A, Saito Y, Morisada N, Iijima K, Takada S, et al. Genotype-phenotype correlations in alternating hemiplegia of childhood. *Neurology*. 2014;82(6):482–90. <https://doi.org/10.1212/wnl.000000000000102>
18. Heinzen EL, Arzimanoglou A, Brashear A, Clapcote SJ, Gurrieri F, Goldstein DB, et al. Distinct neurological disorders with *ATP1A3* mutations. *Lancet Neurol*. 2014;13(5):503–14. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70011-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70011-0)
19. Yang X, Gao H, Zhang J, Xu X, Liu X, Wu X, et al. *ATP1A3* mutations and genotype-phenotype correlation of alternating hemiplegia of childhood in Chinese patients. *PLoS One*. 2014;9(5):e97274. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097274>
20. Masoud M, Prange L, Wuchich J, Hunanyan A, Mikati MA. Diagnosis and treatment of alternating hemiplegia of childhood. *Curr Treat Options Neurol*. 2017;19(2):8. <https://doi.org/10.1007/s11940-017-0444-7>
21. Rosewich H, Sweney MT, Debrosse S, Ess K, Ozelius L, Andermann E, et al. Research conference summary from the 2014 International Task Force on *ATP1A3*-related disorders. *Neurol Genet*. 2017;3(2):e139. <https://doi.org/10.1212/nxg.000000000000139>
22. Pavone P, Pappalardo XG, Mustafa N, Cho SY, Jin DK, Incorpora G, et al. Alternating hemiplegia of childhood: neurological comorbidities and intrafamilial variability. *Ital J Pediatr*. 2022;48(1):29. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01194-2>
23. Carecchio M, Zorzi G, Ragona F, Zibordi F, Nardocci N. *ATP1A3*-related disorders: an update. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(2):257–63. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.12.009>
24. Brashear A, Sweadner KJ, Cook JF, Swoboda KJ, Ozelius L. *ATP1A3*-Related neurologic disorders [internet]. Seattle, Washington: University of Washington; 2018 [citado 2024 sept. 17]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1115/>
25. Samanta D. Management of alternating hemiplegia of childhood: a review. *Pediatr Neurol*. 2020;103:12–20. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.10.003>
26. Chi LY, Zhao XH, Liu XW, Jiang WJ, Chi ZF, Wang SJ. Alternating hemiplegia of childhood in Chinese following long-term treatment with flunarizine or topiramate. *Int J Neurosci*. 2012;122(9):506–10. <https://doi.org/10.3109/00207454.2012.683216>
27. Jiang WJ, Chi ZF, Ma L, Du BF, Shang W, Guo HZ, et al. Topiramate: a new agent for patients with alternating hemiplegia of childhood. *Neuropediatrics*. 2006;37(4):229–33. <https://doi.org/10.1055/s-2006-924721>
28. Verrotti A, Iapadre G, Pisano S, Coppola G. Ketogenic diet and childhood neurological disorders other than epilepsy: an overview. *Expert Rev Neurother*. 2017;17(5):461–73. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1260004>
29. Patel S, Maney K, Morris L, Papadopoulou MT, Prange L, Boggs A, et al. Real life retrospective study of cannabidiol therapy in alternating hemiplegia of childhood. *Eur J Paediatr Neurol*. 2024;49:55–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2024.02.004>

## Anexos

---

### Anexo 1. Estrategia de búsqueda

#### Estrategia de búsqueda en PubMed

Para llevar a cabo la búsqueda en PubMed sobre la hemiplejía alternante infantil (*AHC*), se utilizó una combinación de términos MeSH y palabras clave con operadores booleanos. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda estructurada:

#### 1. Términos MeSH y palabras clave:

- **Alternating hemiplegia of childhood (AHC)**
  - o MeSH: "Hemiplegia, Alternating"
  - o Palabra clave: "Alternating Hemiplegia of Childhood"
- **Hemiplegia**
  - o MeSH: "Hemiplegia"
  - o Palabra clave: "Hemiplegia"
- **Epilepsy**
  - o MeSH: "Epilepsy"
  - o Palabra clave: "Epilepsy"
- **ATP1A3 gene**
  - o MeSH: "ATP1A3 Protein"
  - o Palabra clave: "ATP1A3 gene"
- **ATP1A3-related disorders**
  - o MeSH: no existe un término MeSH específico, pero se utilizaron palabras clave relacionadas con los trastornos ATP1A3.
- **Pediátrico o niño**
  - o MeSH: "Child"
  - o Palabra clave: "Pediatric OR Child"

#### 2. Ecuaciones de búsqueda

Para construir las ecuaciones de búsqueda, se utilizaron los operadores booleanos **AND** y **OR** para combinar los términos MeSH y las palabras clave de manera efectiva:

#### Ecuaciones principales

##### 1. Hemiplejía alternante infantil:

- o ("Hemiplegia, Alternating"[MeSH] OR "Alternating Hemiplegia of Childhood"[keyword])

**2. Hemiplejía:**

- o ("Hemiplegia"[MeSH] OR "Hemiplegia"[keyword])

**3. Epilepsia:**

- o ("Epilepsy"[MeSH] OR "Epilepsy"[keyword])

**4. Gen ATP1A3:**

- o ("ATP1A3 Protein"[MeSH] OR "ATP1A3 gene"[keyword])

**5. Trastornos relacionados con ATP1A3:**

- o ("ATP1A3-related disorders"[keyword] OR "ATP1A3-related diseases"[keyword])

**6. Pediatría o niño:**

- o ("Child"[MeSH] OR "Pediatric"[keyword] OR "Child"[keyword])

Ecuación de búsqueda combinada (AND entre todas las categorías)

- ("Hemiplegia, Alternating"[MeSH] OR "Alternating Hemiplegia of Childhood"[keyword]) AND ("Hemiplegia"[MeSH] OR "Hemiplegia"[keyword]) AND ("Epilepsy"[MeSH] OR "Epilepsy"[keyword]) AND ("ATP1A3 Protein"[MeSH] OR "ATP1A3 gene"[keyword]) AND ("ATP1A3-related disorders"[keyword] OR "ATP1A3-related diseases"[keyword]) AND ("Child"[MeSH] OR "Pediatric"[keyword] OR "Child"[keyword])

**3. Filtros adicionales**

Se utilizaron los siguientes filtros adicionales para delimitar los resultados:

- Fechas: Limitar a los últimos 10 años (si se desea).
- Idioma: Limitar a artículos en inglés o español.
- Tipo de estudio: Artículos revisados por pares, estudios clínicos, etc.

**Explicación de la estrategia**

- Se combinaron términos MeSH y palabras clave para maximizar los resultados de búsqueda.
- El operador OR se utilizó para incluir sinónimos o términos relacionados.
- El operador AND se utilizó para combinar las categorías y asegurarse de que los artículos recuperados contuvieran todos los términos clave relacionados con *AHC*, epilepsia, ATP1A3 y la población pediátrica.

**Anexo 2. Ensayos clínicos sobre tratamientos farmacológicos en hemiplejía alternante de la infancia  
(estudios presentes en ClinicalTrials.gov)**

Número NCT	Título del estudio	Estado	Patologías	Intervenciones	Patrocinador	Tipo de estudio	País
NCT06248645	Oxygen as an Acute Treatment in Alternating Hemiplegia of Childhood	No reclutan	Hemiplejía alternante de la infancia	Droga: oxígeno Droga: placebo	Asistencia pública – hospitales de París	Intervencionista	Francia
NCT04944927	Hemiplegia Arrhythmia Retrospective Trial	Terminado	Hemiplejía alternante de la infancia	Otro: registro de parámetros clínicos y parámetros del electrocardiograma	Hospicios civiles de Lyon, Francia	Observacional	Francia
NCT04020848	Observe Alternating Hemiplegia of Childhood (OBSERV-AHC) Study	Terminado	Hemiplejía alternante	Otro: revisión de antecedentes médicos, examen clínico, electroencefalograma, polisomnografía y muestras de orina de melatonina y pupilometría.  Otro: los padres de los pacientes deben completar las escalas de puntuación de conducta adaptativa VINELAND II, la escala de alteración del sueño para niños (SDSC) y el cuestionario de tipología circadiana de Horne y Ostberg.	Hospicios civiles de Lyon, Francia	Observacional	Francia

**Anexo 2. Ensayos clínicos sobre tratamientos farmacológicos en hemiplejía alternante de la infancia  
(estudios presentes en ClinicalTrials.gov)**

Número NCT	Título del estudio	Estado	Patologías	Intervenciones	Patrocinador	Tipo de estudio	País
NCT00931164	Sodium Oxybate in Patients With Alternating Hemiplegia of Childhood (AHC-SO)	Terminado con resultados	Hemiplejía alternante de la infancia	Droga: oxibato de sodio	Universidad de Utah	Intervencionista	Estados Unidos
NCT02408354	Pilot Study, Comparative, Single-center, Randomized, Crossover, Double-blind, Against Placebo, Testing the Effectiveness of Triheptanoin Oil in Alternating Hemiplegia of Childhood	Terminado	Hemiplejía alternante de la infancia	Droga: triheptanoína Droga: placebo	Instituto Nacional de la Salud y de la Investigación Médicale, Francia	Intervencionista	Francia
NCT06007521	Validation of a Clinical Assessment Scale Specific to Alternating Hemiplegia	Reclutando	Hemiplejía alternante	Otro: entrevista con neurólogo	Hospicios civiles de Lyon, Francia	Observacional	Francia
NCT03857607	Natural History Study of ATP1A3-related Disease	Estado desconocido	Enfermedad relacionada con ATP1A3, hemiplejía alternante de la infancia, distonía de aparición rápida o parkinsonismo 1 más	Genético: secuenciación del exoma completo	Instituto de Salud Infantil	Observacional	Reino Unido
NCT00682513	Studies of the Variable Phenotypic Presentations of Rapid-Onset Dystonia Parkinsonism and Other Movement Disorders	Reclutando	Distonía o parkinsonismo	.	Universidad Estatal de Nueva York en Buffalo	Observacional	Estados Unidos

**Fuente:** elaboración propia.