

Principales enfermedades

del sistema nervioso en niños: una revisión narrativa

Main diseases of the nervous system in children: A narrative review

Cristóbal Espinoza Díaz, MD^{1,2,3*} <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, Alexandra Cárdenas Bueno, MD^{4,5} <https://orcid.org/0000-0002-1021-5086>, Marisol Vázquez Zeas, MD⁶ <https://orcid.org/0000-0001-5808-898X>, Lissette García Alvarado, MD⁷ <https://orcid.org/0000-0002-4894-7709>, Daniel Villavicencio Chávez, MD⁸ <https://orcid.org/0000-0001-6625-8192>, Lissette García Klinger, MD⁹ <https://orcid.org/0000-0002-1086-6305>, Pablo Delgado Salazar, MD⁸ <https://orcid.org/0000-0001-5249-5779>, Victoria Carrera Mena, MD⁸ <https://orcid.org/0000-0002-4613-6750>

¹Médico General. Universidad Católica de Cuenca. República del Ecuador.

²Maestrante en epidemiología Universidad Católica de Cuenca. República del Ecuador.

³Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré".

⁴Especialista en Pediatría Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

⁵Tutora del Posgrado de Pediatría. Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

⁶Tutora de Internado Rotativo de Pediatría. Universidad Católica de Cuenca. República del Ecuador.

⁷Médico General. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. República del Ecuador.

⁸Médico General Pontificia Universidad Católica del Ecuador. República del Ecuador.

⁹Médico General. Universidad Laica Eloy Alfaro. Provincia de Manabí. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz, MD. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador. Teléfono: 0987714626 Correo electrónico: cristocristocristobal@hotmail.com

Resumen

En los niños la aparición de trastornos neurológicos está asociada con el desarrollo embrionario hasta su infancia temprana, éstos implican una importante carga socioeconómica para el núcleo familiar, así como para el sector salud. Es importante tener un conocimiento claro sobre las alteraciones neurológicas más frecuentes en este grupo etario que afectan el desarrollo del sistema nervioso y los mecanismos embriológicos que se encuentran comprometidos. Entre estas enfermedades se encuentran las congénitas como la anencefalia, holoprosencefalia y la espina bífida, como las frecuentes dentro del grupo de afecciones del sistema nervioso central. También existen otras patologías ligadas a los nervios craneales y el sistema nervioso autónomo, así mismo se encuentra la parálisis cerebral infantil que es un grupo de trastornos que afectan el desarrollo psicomotor del niño asociados a lesiones durante el desarrollo cerebral con diversos factores de riesgo como malformaciones genéticas, asfixia al nacer, entre otros. Otros tipos de enfermedades que afectan al sistema nervioso son los tumores, siendo los más frecuentes el meduloblastoma, glioma y ependimoma. De igual manera, las convulsiones constituyen un amplio síndrome heterogéneo que puede ser ocasionado por algunas de las enfermedades previamente expuestas o encontrarse como una afección única, en general este tipo de enfermedades genera una carga en distintos niveles tanto para los niños como sus cuidadores. Por lo cual es fundamental su prevención o diagnóstico oportuno mediante un control asertivo del embarazo ya que son afecciones que pueden detectarse durante la gestación.

Palabras claves: Enfermedades Congénitas, Convulsiones, Parálisis Cerebral Infantil, Sistema Nervioso Central, Tumores.

Abstract

In children the appearance of neurological disorders is associated with embryonic development until early childhood, these imply an important socioeconomic burden for the family nucleus, as well as for the health sector. It is important to have clear knowledge about the most frequent neurological alterations in this age group, which affect the development of the nervous system and the embryological mechanisms that are compromised. Among these diseases, there are congenital diseases such as anencephaly, holoprosencephaly, and spina bifida, such as those common in central nervous system group alterations. There are also other pathologies linked to the cranial nerves and the autonomic nervous system, as well as childhood cerebral palsy that is a group of disorders that affect the psychomotor child development associated with lesions during brain development with various risk factors such as genetic malformations, perinatal asphyxia, among others. Other types of diseases that affect the nervous system are tumors, the most frequent being meduloblastoma, glioma, and ependymoma. Similarly, seizures constitute a broad heterogeneous syndrome that can be caused by some of the previously exposed diseases or be found as a unique condition, in general this type of disease generates a burden on different levels for both children and their caregivers. Therefore, prevention or timely diagnosis is essential through assertive pregnancy control since they are conditions that can be detected during pregnancy.

Keywords: Congenital Diseases, Seizures, Child Cerebral Palsy, Central Nervous System, Tumors.

Los trastornos neurológicos en los niños pueden obedecer a diferentes causas dentro de las que se encuentran aquellas asociadas a la gestación, nacimiento, desarrollo y lesiones externas que puedan sufrir durante su infancia temprana. Diversas investigaciones han referido que una importante proporción de infantes pueden sufrir de este tipo de patologías ocasionando cambios drásticos en el entorno, conllevando a una carga emocional importante para ellos y la familia, y se ha reconocido que en algunas latitudes puede llegar a ser un problema de salud pública debido a que genera un aumento de atención sanitaria y por ende gastos para el sistema y la familia¹⁻³.

Un desarrollo embrionario y fetal adecuado es necesario para evitar los distintos tipos de trastornos que se encuentran asociados al período de la infancia, de este surgen anomalías congénitas como la anencefalia o el meningocele, ambas condiciones que conllevan a una alta mortalidad siendo la primera incompatible con la vida. De la misma forma, en este período es fundamental mantener un control adecuado del embarazo, ya que estas son patologías que pueden diagnosticarse durante la gestación adicionalmente pueden poner en riesgo la vida de la madre si no se toman las medidas terapéuticas necesarias⁴.

En este mismo orden de ideas, existen otras afecciones como la parálisis cerebral infantil (PCI), cuyas consecuencias son devastadoras para el niño y su familia debido a que existe un deterioro psicomotor que puede ser desde leve hasta extremadamente severo, impidiendo que el niño pueda tener una vida normal. Se han descrito diversos factores de riesgo para esta condición entre las que se encuentran un parto prematuro, asfixia perinatal, infecciones neonatales, entre otros que pueden ser prevenidos si se tratan las causas principales y se toman las medidas necesarias para su tratamiento, por lo tanto en gran medida la PCI puede evitarse mediante un control prenatal adecuado⁵.

Otras patologías neuronales en la infancia incluyen los tumores del Sistema Nervioso Central (SNC), que son una de las principales causas de neoplasias malignas después de la leucemia aguda en este grupo etario. A pesar de que no se reconocen medidas de prevención exactas para estas patologías, tomar en cuenta síntomas sugestivos podría determinar un diagnóstico temprano y un tratamiento eficaz al momento de implementarlo⁶.

Adicionalmente, estas condiciones previamente descritas pueden desencadenar síndrome convulsivo o bien puede presentarse como una enfermedad aislada, siendo una de las principales causas de atención en emergencia en la población pediátrica, condicionando una alta carga de mortalidad, por lo cual es indispensable que ésta deba ser tratada a tiempo para disminuir los riesgos que acarrea⁷. Por lo antes descrito, es indispensable conocer las principales características del desarrollo del sistema nervioso y de los trastornos neurológicos más frecuentes en la edad pediátrica y éstos se describen a esta revisión.

Desarrollo del sistema nervioso

El sistema nervioso se divide en tres componentes, el Sistema Nervioso Central (SNC) el cual está constituido por el encéfalo y la médula espinal; el sistema nervioso periférico (SNP) que incluyen los nervios craneales y espinales, así mismo el sistema nervioso autónomo (SNA) que se deriva de los dos componentes previamente mencionados, este sistema se encarga de inervar la musculatura lisa, glándulas, cardiomiocitos, entre otras estructuras¹.

Se ha descrito que en el día 16 del desarrollo embrológico surge la notocorda del mesodermo⁸, el notocordio estimula el ectodermo suprayacente para comenzar el proceso de formación de la placa neural, en el inicio de la tercera semana esta placa representa la porción inicial del SNC y posteriormente se dividirá en el cerebro y la médula espinal², los bordes de la placa se elevan y se forman dos pliegues análogos que se denominan pliegues neurales. La elevación continua de los pliegues neurales concluirá en la fusión y formación del tubo neural, esta fusión ocurre primero al medio y posteriormente en el sentido craneal y caudal que darán lugar a una abertura en cada final denominados neuroporos craneales y caudales, el cierre del craneal ocurrirá en el día 25 y el caudal el 28⁹.

Para la semana 4, la porción craneal del tubo neural muestra tres expansiones que reciben el nombre de vesículas cerebrales primarias, éstas incluyen el prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo que formarán posteriormente estas estructuras del sistema nervioso⁹, tras el desarrollo de estas vesículas surgen cinco vesículas cerebrales secundarias en la semana cinco⁹.

Neuroembriología del cerebro

El rombencéfalo o cerebro posterior comprende el metencéfalo y el mielencéfalo, del primero posteriormente surgirá el cerebelo, la protuberancia y la parte superior del cuarto ventrículo, de igual manera el mielencéfalo luego formará el bulbo raquídeo y la porción inferior del cuarto ventrículo. Las placas alares del metencéfalo y el mielencéfalo que existen en la parte dorsal del tubo neural, cada uno consta de tres grupos de núcleos sensoriales que incluyen aferentes viscerales generales, aferentes especiales y aferentes somáticas generales, mientras que en la parte ventral del tubo neural se encuentran los tres grupos de núcleos motores los cuales incluyen eferentes viscerales generales, eferentes especiales y eferentes somáticos generales⁴.

En contraste al rombencéfalo y prosencéfalo, el mesencéfalo es una vesícula cerebral primaria que no se divide, las placas basales de esta porción constan de dos grupos de núcleos motores, éstos son sensoriales eferentes viscerales generales y eferentes somáticos generales, en tanto que los del prosencéfalo consisten en el diencéfalo y el telencéfalo, el primero posteriormente forma el tálamo y el hipotálamo, así mismo contiene el tercer ventrículo y plexo coroideo. Además, esta vesícula da lugar al cuerpo pineal y la neurohipófisis mientras que el telencéfalo forma los hemisferios cerebrales, la lámina terminal y el ventrículo lateral⁴.

Neuroembriología de la médula espinal

Posterior al cierre del tubo neural el tejido neuroepitelial da lugar a las células nerviosas primitivas que se conocen como neuroblastos¹⁰, éstos forman una zona alrededor de las células neuroepiteliales específicamente conocidas como capa del manto de la médula espinal, ésta eventualmente se convierte en la materia gris de la médula espinal. La capa más externa de la médula espinal llamada marginal consiste en nervios que se desarrollan a partir de los neuroblastos dentro de la capa del manto. La mielinización de esta capa causa una apariencia blanca del tejido que crea lo se conoce como materia blanca, los neuroblastos se adicionan de forma continua a la capa del manto dando como resultado un crecimiento dorsal y ventral del tubo neural, el ventral se denomina placas basales y consiste en neuronas motoras, mientras que las placas alares se desarrollan a partir del engrosamiento ventral y consisten en neuronas sensoriales⁴.

Neuroembriología de los nervios craneales

Al final de la semana cuatro de gestación de los núcleos craneales nacen los nervios que llevan ese mismo nombre, excepto los olfativos y ópticos que se desarrollan a partir del cerebro anterior. Aparte de los núcleos oculomotores, los 9 nervios craneales restantes surgen del cerebro posterior. Aquí se desarrollan ocho segmentos discretos conocidos como los rombómeros que forman los núcleos de los nervios motores del cráneo IV, V, VI, VII, IX, X, XI y XII¹⁰. A pesar de que no todos los nervios craneales consisten en fibras motoras y sensoriales, la configuración de estos es similar a los espinales. Para las neuronas motoras existen núcleos nerviosos en el tronco encefálico, mientras que los ganglios de los sensoriales existen fuera del cerebro. Los ganglios sensoriales de los nervios craneales se derivan de las placas ectodérmicas y células de la cresta neural⁴.

Enfermedades congénitas del sistema nervioso central

Anencefalia: Es la ausencia del cuero cabelludo, cráneo, bóveda craneal y los hemisferios cerebrales. Es el defecto más común del tubo neural y ocurre en 1/1.000 embarazos, esta condición es incompatible con la vida y el manejo de los nacidos vivos es solo de apoyo¹¹.

Exencefalia: Es una anomalía fetal rara que es incompatible con la vida extrauterina. Esta malformación se caracteriza por la ausencia parcial o completa de la calvaria con desarrollo anormal del tejido cerebral, la incidencia es de 3 por 10.000 embarazos⁴.

Encefalocele: Son un grupo de trastornos congénitos en el que hay una protuberancia cerebral con o sin protrusión de las meninges a través de un defecto craneal. Estas lesiones congénitas se encuentran comúnmente en la práctica neuroquirúrgica en todo el mundo. La incidencia notificada de la enfermedad es de aproximadamente 0,8 a 5,6/10.000 nacidos vivos¹².

Holoprosencefalia: Es una malformación cerebral que resulta del fracaso de la división del prosencéfalo en dos hemisferios cerebrales distintos. Es la malformación cerebral más común con una incidencia de 1:250 durante la embriogénesis y 1:16.000 entre los nacidos vivos¹³.

Esquisencefalia: Es una malformación congénita rara del SNC que pertenece al grupo de defectos de migración celular, que se desarrollan entre los 2 y 5 meses de gestación. El defecto se caracteriza por la presencia de una hendidura en el cerebro que se extiende desde la superficie de la piamadre hasta los ventrículos cerebrales, los márgenes de la hendidura están revestidos de materia gris heterotrófica y displásica, la ubicación más común de esta anomalía es en el lóbulo frontal y la región del surco lateral. La incidencia del defecto se informa como 1/1.650 pacientes con ataques epilépticos y/o retraso psicomotor o 1,54/100.000 nacimientos¹⁴.

Lisencefalia: ("cerebro liso", LIS) es una malformación del desarrollo cortical asociada con una migración neuronal deficiente y una formación anormal de convoluciones cerebrales o circunvoluciones, la incidencia expuesta es de 1,2 por cada 100.000 nacimientos vivos¹⁵.

Hidranencefalia: Es una anomalía aislada y con un pronóstico grave, en esta condición los hemisferios cerebrales están total o casi ausentes y son reemplazados por un saco membranoso lleno de líquido cefalorraquídeo, es un trastorno cerebral relativamente raro, en su mayoría aislado y que afecta a aproximadamente 1 de cada 5.000 embarazos¹⁶.

Síndrome de Dandy-Walker: Es una malformación caracterizada por una anomalía hereditaria clasificada a través de la agenesia o hipoplasia del vermis cerebeloso, dilatación quística del cuarto ventrículo y expansión de la fosa posterior, se reporta con una incidencia de 1 en 25 a 35.000 recién nacidos vivos¹⁷.

Síndrome de Joubert: Son un grupo de anomalías congénitas múltiples con retraso del desarrollo, en los que el sello obligatorio es el signo del diente molar, una malformación compleja del mesencéfalo-cerebro posterior visible en imágenes cerebrales. Las estimaciones de la incidencia oscilan entre 1/80.000 y 1/100.000 nacimientos vivos, aunque estas cifras pueden representar una subestimación¹⁸.

Malformaciones de Arnold-Chiari: Es un trastorno neurológico grave donde el cerebelo desciende del cráneo y se acumula en la columna vertebral, ejerciendo presión en ambos causando diversos síntomas. Ocurre en aproximadamente 0,4:1.000 nacimientos vivos y constituye el 3% de todos los abortos¹⁹.

Espina bífida: Es el cierre incompleto de la parte posterior de los componentes de las vértebras debido a un trastorno del desarrollo y el cuadro clínico que ocurre en asociación con esta condición. Es la segunda causa más común de discapacidad en la infancia después de la PCI. La incidencia varía entre 0,2 y 10 por 1.000 personas en diferentes regiones del mundo; sin embargo, disminuye a 0,2 por 1.000 personas en los Estados Unidos²⁰.

Siringomielia: Es un trastorno en el que se forma un quiste lleno de líquido (llamado siringe) dentro de la médula espinal. Esta protuberancia puede volverse más grande y alargada con el tiempo, lesionando la médula espinal, comprimiendo las fibras nerviosas que llevan información al cerebro y de

aquí al resto del cuerpo, tiene una incidencia de 8,4/100.000 a 0,9/10.000 con variación étnica y geográfica²¹.

Trastornos congénitos de los nervios craneales

Trastornos de la desinervación craneal congénita: Estos trastornos congénitos incluyen varias condiciones similares como la retracción del síndrome Duane, paresia facial congénita hereditaria, síndrome de Mobius, blefaroptosis congénita y fibrosis congénita de los músculos oculares externos, en la actualidad no se manejan cifras exactas sobre su incidencia²².

Trastornos congénitos del sistema nervioso autónomo

Enfermedad de Hirschsprung: Es causada por la migración fallida de las células ganglionares del colon durante la gestación. Las longitudes variables del colon distal no pueden relajarse, lo que causa obstrucción funcional del mismo, esta enfermedad afecta más comúnmente a la región recto-sigmoidea pero puede afectar a todo el colon, generalmente se presenta en la infancia y tiene una incidencia de uno por cada 5.000 nacimientos vivos²³.

Parálisis Cerebral Infantil (PCI)

Consiste en un grupo de trastornos permanentes del desarrollo psicomotor del niño, la cual dependiendo del grado de severidad podrá causar serias limitaciones en el afectado. Su causa se atribuye a lesiones ocurridas en el desarrollo del cerebro fetal o infantil, los trastornos motores de esta condición usualmente se encuentran acompañados de alteraciones de la sensación, percepción, cognición, comunicación y comportamiento, por epilepsia y por problemas musculoesqueléticos secundarios. En esta definición se sugiere que la PCI no es una condición aislada sino un conjunto de trastornos que pueden obedecer a diferentes causas, su incidencia varía de 1,5 a más de 4 por 1.000 nacimientos vivos o niños de un rango de edad definido⁵. La prevalencia general de la PCI al nacer es de aproximadamente 2 por cada 1.000 nacimientos vivos²⁴.

Factores de riesgo para PCI

La PCI puede obedecer a cualquier condición que afecte el neurodesarrollo del cerebro fetal o neonatal, se han reportado varios factores de riesgo para esta afección dentro de las que se encuentran malformaciones congénitas, restricción del crecimiento fetal, gestaciones múltiples, infección durante el período fetal y neonatal, asfixia al nacer, parto prematuro, hipotiroidismo materno no tratado, accidente cerebrovascular perinatal y la trombofilia^{25,26}. El parto prematuro, especialmente antes de las 28 semanas de gestación, es el principal factor de riesgo para el desarrollo de PCI^{27,28}. La prevalencia es mucho mayor en los recién nacidos prematuros, aumenta con la disminución de la edad gestacional al momento del parto^{29,30} y puede alcanzar hasta el 15% entre los recién nacidos prematuros con 24 y 27 semanas de gestación³¹. No obstante, aunque el parto prematuro es un factor de riesgo bien establecido para la PCI, un estudio reciente sugiere que el embarazo postoperatorio a las 42 semanas o más tarde también se asocia con un mayor riesgo de esta afección³².

Tumores del sistema nervioso central

Los tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) son las neoplasias malignas más frecuentes luego de la leucemia

agudas según numerosos reportes, comprendiendo del 15 al 20% de todas las neoplasias en edad infantil, la incidencia estimada de forma global anual de los tumores del SNC es 3,7 para niños y 2,6 para niñas por cada 100.000 niños entre las edades de 0-15 años. La tasa de mortalidad es del 2,8% para los varones y del 2% para las hembras. El meduloblastoma, glioma y ependimoma se han expuesto como los tumores más frecuentes³.

Meduloblastoma

Es un tumor de rápido crecimiento del cerebelo, la parte inferior y posterior del cerebro; también llamada "fosa posterior", esta área controla el equilibrio, postura y funciones motoras complejas como movimientos finos de la mano, habla y deglución. Los tumores localizados en el cerebelo se conocen como "infratentoriales", es decir que se encuentran debajo del tentorio que es una membrana gruesa que separa los hemisferios cerebrales desde el cerebelo. En los niños, el meduloblastoma surge con mayor frecuencia cerca del vermis, el estrecho puente que conecta los dos lados del cerebelo. En adultos, este tumor tiende a ocurrir en el cuerpo del cerebelo, especialmente hacia los bordes³³.

Glioma

Son tumores cerebrales derivados de células gliales, que son responsables del soporte de las células neuronales, la incidencia en niños es de 5 casos por cada 100.000 habitantes, de los cuales el 75% se clasifican como gliomas. Este último representa una de las categorías más comunes de tumores cerebrales y plantea un gran desafío neuroquirúrgico, dado que los tipos histológicos de gliomas pediátricos favorecen las lesiones de menor grado, existe una posibilidad mucho mayor de supervivencia con el tratamiento efectivo en comparación con los adultos³⁴.

Ependimoma

Es el tercer tumor cerebral más común en niños y representa del 6 al 10% de todos los tumores intracraneales. En los niños, aproximadamente el 90% de los ependimomas son intracraneales, con casi dos tercios surgiendo dentro de la fosa posterior. Los ependimomas se clasifican histológicamente como tumores de grado I (subependimomas y ependimomas mixopapilares), grado II (ependimomas clásicos) y tumores de grado III (ependimomas anaplásicos); sin embargo, los criterios histológicos tienen un pobre valor predictivo. La terapia estándar generalmente consiste en una resección quirúrgica máxima, seguida de radioterapia postoperatoria dirigida al sitio del tumor primario³⁵.

Convulsiones

Es un síndrome neurológico heterogéneo común en niños, este ejerce un significativo costo económico y social para ellos y sus cuidadores, también se ha descrito que alrededor de 50 millones de personas tienen convulsiones a nivel mundial y que de estos el 50% está representado por niños. En Estados Unidos entre 25.000 y 40.000 infantes tendrán un primer ataque no febril cada año, este problema es agravado aún más en los países en vías desarrollo debido a que en éstos se encuentran hasta el 75% de casos de convulsiones³⁶.

Las convulsiones en niños son extremadamente diversas y difieren notablemente en la edad de inicio, características, comorbilidades asociadas, tratamiento y pronóstico³⁷. La tasa de incidencia más alta (100 por 100.000) se observa en el primer año de vida, disminuyendo a aproximadamente 20 casos por 100.000 por año en la adolescencia. La epilepsia infantil tiene una prevalencia de aproximadamente 0,5-0,8% y comprende un heterogéneo grupo de trastornos, incluida una diversidad de síndromes que varían en gravedad de benignos a progresivo y catastrófico, predominan las crisis focales (59-63%) sobre la crisis generalizada (12-29%)^{37,38}.

Conclusión

Entre las condiciones que pueden ocasionar problemas y constituyen factores de riesgo se encuentran un parto prematuro, asfixia perinatal e infecciones neonatales. Considerando las enfermedades congénitas del SNC, aquellas con mayor frecuencia son la anencefalia, la holoprosencefalia y la espina bífida. Por otro lado, la PCI se caracteriza no sólo por la parálisis motora sino por la afectación en la percepción, cognición, comunicación y comportamiento del niño afectado, siendo el principal factor asociado el parto prematuro y en menor medida paradójicamente el embarazo prolongado. En relación a los tumores del SNC, éstos comprenden del 15 al 20% de las neoplasias infantiles, generando tasas de mortalidad entre 2,6 y 3,7/100.000 afectados dependiendo del sexo, siendo el más frecuente el ependimoma. Finalmente, en lo que concierne a las convulsiones también concierne una alta tasa de morbi-mortalidad y generalmente se encuentra asociada o son manifestación de otros trastornos subyacentes. El desarrollo embrionario y fetal apropiado es vital para evitar los trastornos neurológicos asociados en la infancia, así como un control asertivo del embarazo ya que son afecciones que pueden detectarse durante la gestación.

Referencias

- Sousa A, Meyer K, Santpere G, Gulden F, Sestan N. Evolution of the Human Nervous System Function, Structure, and Development. *Cell* [Internet]. 13 de julio de 2017;170(2):226-47. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867417307559>
- Juraver-Geslin HA, Durand BC. Early development of the neural plate: New roles for apoptosis and for one of its main effectors caspase-3: Apoptotic Machinery in Early Neural Development. *genesis* [Internet]. febrero de 2015;53(2):203-24. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/dvg.22844>
- Faranoush M, Torabi-Nami M, Mehrvar A, Hedayati AA, Tashvighi M, Parsa RR, et al. Classifying Pediatric Central Nervous System Tumors through near Optimal Feature Selection and Mutual Information: A Single Center Cohort. *Middle East J Cancer*. 2013;4(4):153-62.
- Cuoco JA, Hoehmann CL, Edwards DM. Neuroembryology and congenital disorders of the nervous system: A primer for medical students. 2016;3:1-10.
- Stavsky M, Mor O, Mastrolia SA, Greenbaum S, Than NG, Erez O. Cerebral Palsy—Trends in Epidemiology and Recent Development in Prenatal Mechanisms of Disease, Treatment, and Prevention. *Front Pediatr* [Internet]. 13 de febrero de 2017;5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5304407/>
- Zhang Y, Huang D, Zhang W, Tang S, Han T, Zhu X, et al. Clinical characteristics of infant neuroblastoma and a summary of treatment outcome. *Oncol Lett* [Internet]. diciembre de 2016;12(6):5356-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5228312/>
- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* [Internet]. octubre de 2015;56(10):1515-23. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/epi.13121>
- Paridaen JT, Huttner WB. Neurogenesis during development of the vertebrate central nervous system. *EMBO reports* [Internet]. 1 de abril de 2014;15(4):351-64. Disponible en: <https://www.embopress.org/doi/full/10.1002/embr.201438447>
- Nikolopoulou E, Galea GL, Rolo A, Greene NDE, Copp AJ. Neural tube closure: cellular, molecular and biomechanical mechanisms. *Development* [Internet]. 15 de febrero de 2017;144(4):552-66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5325323/>
- Danowitz M, Zheng H, Guigova A, Solounias N. A combined approach of teaching head development using embryology and comparative anatomy. 2016;3:1-11.
- Gole RA, Meshram PM, Hattangdi SS. Anencephaly and its Associated Malformations. *J Clin Diagn Res* [Internet]. septiembre de 2014;8(9):AC07-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4225866/>
- Rehman L, Farooq G, Bukhari I. Neurosurgical Interventions for Occipital Encephalocele. *Asian J Neurosurg* [Internet]. 2018;13(2):233-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5898085/>
- Hamza A, Higgins MJ. Holoprosencephaly. *Autops Case Rep* [Internet]. 8 de diciembre de 2017;7(4):22-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5724051/>
- Halabuda A, Klasa L, Kwiatkowski S, Wyrobek L, Milczarek O, Gergont A. Schizencephaly—diagnostics and clinical dilemmas. *Childs Nerv Syst* [Internet]. 2015;31(4):551-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4359713/>
- Di Donato N, Chiari S, Mirzaa GM, Aldinger K, Parrini E, Olds C, et al. Lissencephaly: expanded imaging and clinical classification. *Am J Med Genet A* [Internet]. junio de 2017;173(6):1473-88. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5526446/>
- Pavone P, Praticò AD, Vitaliti G, Ruggieri M, Rizzo R, Parano E, et al. Hydranencephaly: cerebral spinal fluid instead of cerebral mantles. *Ital J Pediatr* [Internet]. 18 de octubre de 2014 [citado 20 de agosto de 2019];40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4421920/>
- Haddadi K, Zare A, Asadian L. Dandy-Walker Syndrome: A Review of New Diagnosis and Management in Children. *Journal of Pediatrics Review* [Internet]. 25 de abril de 2018;6(2). Disponible en: <http://jpediatricsreview.com/en/articles/63486.html>
- Zhu L, Xie L. Prenatal diagnosis of Joubert syndrome. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 22 de diciembre de 2017;96(51). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5758116/>
- Amrutha KV, Arnold Chiari Malformation: Case Series. *International Journal of Anatomy and Research* [Internet]. 31 de marzo de 2016;4(1):2151-6. Disponible en: <http://www.ijmr.org/ijar.4.1/IJAR.2016.167.html>

20. Ozaras N. Spina Bifida and Rehabilitation. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi [Internet]. 27 de abril de 2015;61(1):65-9. Disponible en: <http://www.ftrdergisi.com/eng/makale/3796/290/Full-Text>
21. Heiss JD, Snyder K, Peterson MM, Patronas NJ, Butman JA, Smith RK, et al. Pathophysiology of primary spinal syringomyelia. Journal of Neurosurgery: Spine [Internet]. noviembre de 2012;17(5):367-80. Disponible en: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg-spine/17/5/article-p367.xml>
22. Fels R. Congenital Cranial Dysinnervation Disorders: A Literature Review. American Orthoptic Journal [Internet]. 1 de enero de 2017;67(1):89-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/00659595X.2017.12023638>
23. Santos-Jasso KA. Enfermedad de Hirschsprung. Acta Pediátrica de México [Internet]. 9 de enero de 2017;1(1):72. Disponible en: <http://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/view/1325>
24. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jetté N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. Dev Med Child Neurol. junio de 2013;55(6):509-19.
25. Marret S, Vanhulle C, Laquerriere A. Pathophysiology of cerebral palsy. Handb Clin Neurol. 2013;111:169-76.
26. McIntyre S, Taitz D, Keogh J, Goldsmith S, Badawi N, Blair E. A systematic review of risk factors for cerebral palsy in children born at term in developed countries: Review. Developmental Medicine & Child Neurology [Internet]. junio de 2013;55(6):499-508. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/dmcn.12017>
27. Soleimani F, Zaheri F, Abdi F. Long-Term Neurodevelopmental Outcomes After Preterm Birth. Iran Red Crescent Med J [Internet]. junio de 2014;16(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4102985/>
28. O'Shea TM, Allred EN, Dammann O, Hirtz D, Kuban KCK, Paneth N, et al. The ELGAN study of the brain and related disorders in extremely low gestational age newborns. Early Hum Dev. noviembre de 2009;85(11):719-25.
29. Bae MH, Jang HJ, Lee NR, Han YM, Byun SY, Park KH. The clinical characteristics and neurodevelopmental outcome of preterm infants with persistent periventricular echogenicity. Pediatrics & Neonatology [Internet]. 1 de diciembre de 2018;59(6):606-10. Disponible en: [https://www.pediatr-neonatol.com/article/S1875-9572\(17\)30119-5/abstract](https://www.pediatr-neonatol.com/article/S1875-9572(17)30119-5/abstract)
30. Vincer MJ, Allen AC, Allen VM, Baskett TF, O'Connell CM. Trends in the prevalence of cerebral palsy among very preterm infants (<31 weeks' gestational age). Paediatr Child Health [Internet]. abril de 2014;19(4):185-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4028643/>
31. Hafström M, Källén K, Serenius F, Maršál K, Rehn E, Drake H, et al. Cerebral Palsy in Extremely Preterm Infants. Pediatrics [Internet]. 1 de enero de 2018;141(1):e20171433. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/141/1/e20171433>
32. Moster D, Wilcox AJ, Vollset SE, Markestad T, Lie RT. Cerebral palsy among term and post-term births. JAMA [Internet]. 1 de septiembre de 2010;304(9):976-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3711561/>
33. DeSouza R-M, Jones BRT, Lowis SP, Kurian KM. Pediatric Medulloblastoma – Update on Molecular Classification Driving Targeted Therapies. Front Oncol [Internet]. 22 de julio de 2014;4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4105823/>
34. Blionas A, Giakoumettis D, Klonou A, Neromyliotis E, Karydakis P, Themistocleous MS. Paediatric gliomas: diagnosis, molecular biology and management. Ann Transl Med [Internet]. junio de 2018;6(12). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6046297/>
35. Marinoff AE, Ma C, Guo D, Snuderl M, Wright KD, Manley PE, et al. Rethinking childhood ependymoma: a retrospective, multi-center analysis reveals poor long-term overall survival. J Neurooncol [Internet]. 2017;135(1):201-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5658456/>
36. Sharma A. Seizures and epilepsy in children. Indian J Pediatr. noviembre de 2013;80(11):925-35.
37. Saad K. Childhood Epilepsy: An Update on Diagnosis and Management. American Journal of Neuroscience [Internet]. 1 de febrero de 2014;5(2):36-51. Disponible en: <http://thescipub.com/abstract/10.3844/amjnsp.2014.36.51>
38. Cross JH, Kluger G, Lagae L. Advancing the management of childhood epilepsies. Eur J Paediatr Neurol. julio de 2013;17(4):334-47.

Indices y Bases de Datos:

AVFT está incluida en las bases de datos de publicaciones científicas en salud:

OPEN JOURNAL SYSTEMS

REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

SCOPUS de Excerpta Medica

GOOGLE SCHOLAR

Scielo

BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud)

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México)

LIVECS (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud)

LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)

REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER - UCV

EBSCO Publishing

PROQUEST

www.revhipertension.com

www.revdiaabetes.com

www.revsindrome.com

www.revistaavft.com