





esta pobre viejecita  
cada año hasta su fin  
tuvo un año más de vieja  
y uno menos que vivir.

**RAFAEL POMBO**

# El derrumbe que no se detiene

Martha Peña Preciado, Ana María Villamizar Caycedo

*Y esta pobre viejecita  
cada año hasta su fin,  
tuvo un año más de vieja  
y uno menos que vivir.  
Y al mirarse en el espejo  
la espantaba siempre allí  
otra vieja de antiparras,  
papalina y peluquín.  
...*

*Se murió de mal de arrugas,  
ya encorvada como un tres,  
y jamás volvió a quejarse  
ni de hambre ni de sed.  
...  
Duerma en paz, y Dios permita  
que logremos disfrutar  
las pobreza de esta pobre  
y morir del mismo mal.*

*Fragmento de La pobre viejecita, Rafael Pombo*

## Introducción

Las enfermedades neurodegenerativas representan un escenario desde el hoy y hacia el futuro de grandes esfuerzos en la construcción de conocimiento científico, el fortalecimiento de los servicios de salud y el mejoramiento en estructura social y familiar que en conjunto deriven en una mejor calidad de vida de las personas y en la modificación de la historia natural de las enfermedades. Las mujeres vivimos más tiempo y este tiempo nos hace vulnerables a los procesos patológicos de muerte neuronal. No morimos tanto en las guerras generadas por otros, las batallas de las mujeres se hacen desde la supervivencia diaria aun cuando el cuerpo o la mente empiezan a aprisionar.

## Muerte neuronal

La apoptosis tiene un papel clave en la evolución hacia la muerte celular neuronal, característica de las enfermedades neurodegenerativas. La dinámica de los radicales libres, los niveles insuficientes de factores de crecimiento neuronal y los excesivos niveles de glutamato han sido implicados en el proceso de neurodegeneración.

La apoptosis inducida por el glutamato se reconoce por la fragmentación de ADN, cambios morfológicos y la regulación a la alta y baja de los genes Bax (proapoptótico) y Bcl-2 (antiapoptótico) respectivamente.

Estos cambios pueden ser reversados o inhibidos por los estrógenos (1). En cultivos primarios de células corticales de rata, la apoptosis neuronal inducida por glutamato y su inhibición por estrógenos genera cambios de la proteasa caspasa-3, proceso mediado por el receptor Fas y vías de transducción y señalización mitocondrial que involucran la liberación de citocromo c. La exposición de las células al glutamato en la presencia de los estrógenos equinos 17beta-estradiol o Delta8, 17beta-estradiol previene la muerte celular y se asocia con una disminución significativa en los niveles de la proteína caspasa-3. Los niveles de citocromo c en la mitocondria disminuyen significativamente con el uso de 17beta-E2 y Delta8, 17beta-E2

reduciendo así su liberación al citosol, lo que se asocia con la inhibición de la muerte celular inducida por glutamato.

La neuroprotección estrogénica usa las vías de Bcl-2 y su modulación funcional en la proteína BNIP2 (2, 3). Existe una correlación entre el incremento de la expresión del gen *bnip2* y la muerte celular inducida por estímulos tóxicos, igualmente la sobreexpresión de Bcl-2 contrarresta el efecto tóxico de *bnip2*. La expresión del *bnip2* es inhibida por el estradiol.

La acción neuroprotectora del estradiol y del factor de crecimiento insulinoide tipo I (IGF-I) después de alguna noxa cerebral dependen de la coactivación de ambos receptores en las células neurales (4, 5). Los efectos neuroprotectores del estradiol son bloqueados por la inhibición de la señalización del receptor del (IGF-IR).

El estradiol y el IGF-I tienen un efecto sinérgico en la activación de Akt (proteína de señalización intracelular), la que a su vez disminuye la actividad de la GSK3 (fosfotidilinositol 3-quinasa {PI3K}/Akt/glicógeno sintetasa quinasa 3) (5). Éste podría ser uno de los mecanismos usados por el estradiol para promover la supervivencia neuronal, ya que la inhibición de la GSK3 está asociada con la activación de vías de señalización de supervivencia en las neuronas. Además, el estradiol podría controlar la fosforilación del Tau por medio de la modulación del receptor estrogénico alfa, el GSK3 y la beta-catenin.

## Enfermedad de Parkinson

En la enfermedad de Parkinson (EP) el riesgo relativo ajustado a edad en hombres comparado con mujeres es de 2,55 (95 % IC 1,21 a 5,37) y en el parkinsonismo es de 1,56 (95 % IC 0,97 a 2,51) (6).

Los receptores canabinoides CB1 en los ganglios basales en modelos experimentales animales muestran diferencias en su activación o bloqueo dependiendo del género (7). La transmisión endocanabinoide está aumentada en los ganglios basales en la enfermedad de Parkinson. El estado de los receptores canabinoides CB en ratones knockout Park-2 hembras y machos se relaciona con la muerte neuronal y puede ser representativo en los déficits tempranos presintomáticos. Sólo en las hembras hay un incremento en la densidad de los receptores CB1 en la sustancia nigra y una menor respuesta motora inhibitoria al estímulo con agonistas.

Existen cambios relacionados con el género en las neuronas dopaminérgicas (8). Por ejemplo, en las neuronas del bulbo olfatorio, donde al hacer un estudio estereológico del total de número de neuronas inmunorreactivas a tirosina hidroxilasa del bulbo olfatorio de pacientes pareados por edad, es menor en las mujeres. Por lo tanto, es incierto el impacto fisiológico y clínico de estos hallazgos, sabemos que la hiposmia es uno de los primeros síntomas considerándose prodromático, lo que podría permitir futuros abordajes terapéuticos tempranos.

Sólo el 5 % de las personas con EP son menores de 40 años. Si bien las mujeres gestantes con EP son casos clínicos extremadamente infrecuentes, en los casos reportados se observa un deterioro funcional importante, probablemente relacionado con los cambios hormonales (9-11). En estos casos se ha preferido el uso de amantadina aunque con la l-dopa no pareciera haber tenido efectos deletéreos en el neonato.

## Demencia

El término demencia se refiere a un síndrome caracterizado por deterioro progresivo de las funciones cognitivas; hay compromiso funcional y el individuo pierde paulatinamente su independencia (12). Los pacientes cursan adicionalmente con síntomas neuropsiquiátricos que dificultan aún más su cuidado y tratamiento. Este grupo de enfermedades representan una importante carga para los cuidadores y la sociedad, se ha convertido en un problema de salud pública en los países desarrollados y lo será próximamente en los países en desarrollo. Se estima que afecta a más de 20 millones de personas en el mundo y representa un reto para los profesionales del área de la salud.

En los estudios epidemiológicos realizados con el fin de detectar factores de riesgo para el desarrollo de las demencias, se han evaluado las diferencias de género como uno de los factores que pudieran influir en la frecuencia, características y edad de aparición de este síndrome.

El síndrome demencial puede ser causado por una serie de enfermedades, cada una con un sustrato neuropatológico específico y con perfiles clínicos reconocidos que permiten su identificación. Claro está, que la variabilidad de los síntomas es grande y es frecuente encontrar dificultades para llegar clínicamente a un diagnóstico certero.

La enfermedad de Alzheimer es la primera causa de demencia en menores y mayores de 65 años. La segunda causa más frecuente es el déficit cognoscitivo de origen vascular y le siguen en frecuencia la demencia frontotemporal (DFT) (asidua en menores de 65 años) y la demencia por cuerpos de Lewy (13, 14).

Un metaanálisis reciente comparó los resultados de 12 estudios poblacionales en Europa y reportó una prevalencia en mayores de 65 años entre 5,9 y 9,4 %. La prevalencia es mayor en el género femenino y se duplica al aumentar cinco años la edad. En este grupo de pacientes hasta un 54 % cursan con EA, el 16 % con déficit cognoscitivo de origen vascular y el 30 % restante con otros tipos. La prevalencia en Europa es similar a lo encontrado en Norteamérica. En los Estados Unidos se estima una prevalencia en mayores de 65 años que varía entre 2 y 10 % (15-19). En 2003 fue publicado un estudio realizado en la población colombiana que informa una prevalencia de 13,1 por 1.000 habitantes (20).

Múltiples estudios y proyecciones poblacionales reportan un incremento dramático en el número de personas con demencia. En el Reino Unido viven alrededor de 5,1 millones de personas con demencia (21). Se cree que en los próximos 50 años este número ascenderá a 11,9 millones de casos.

Las proyecciones demográficas indican que hay un aumento importante del grupo poblacional de mayores de 65 años. Se espera para el año 2020 que la proporción de individuos ancianos en los países industrializados alcanzará el 20 - 25 % (22).

Aunque la edad es un factor de riesgo reconocido, la demencia también afecta a menores de 65 años. Existen pocos datos sobre la epidemiología de la demencia en este grupo poblacional. En 2003 fue publicado un estudio realizado en Inglaterra que reportó una prevalencia de la demencia en personas entre los 30 y los 64 años de edad de 54 por 100.000 y entre los 45 y los 64 es de 98 por 100.000 (21). En los menores de 65 años la demencia es más frecuente al parecer en el género masculino. Se estima que existen alrededor de 18.000 casos de demencia en este grupo etario en el Reino Unido, siendo la principal causa la enfermedad de Alzheimer (34 %), en un 18 % el déficit cognoscitivo de origen vascular, en un 12 % la demencia frontotemporal y en un 10 % la demencia de origen alcohólico (14).

En 2002 se publicó un estudio realizado en Cambridge en el que se encontró una prevalencia de la demencia en general de 81 por 100.000 en individuos entre los 45 y 64 años, siendo similar la prevalencia de la demencia frontotemporal y de EA (15 por 100.000). La edad promedio de los pacientes con DFT fue 52,8 años con predominio en el género masculino con una relación de 14:3 (21). En un estudio realizado en Holanda, en la Provincia Zuid - Holland se encontró una prevalencia de la DFT de 3,6 por 100.000 entre los 50 y 59 años, 9,4 por 100.000 entre los 60 y 69 años y de 3,8 por 100.000 entre los 70 y 79 años (22, 23).

La sobrevida de los pacientes con demencia es menor que la expectativa de vida para la población general. La sobrevida en promedio para los pacientes con EA a partir del diagnóstico es de 4,2 para los hombres y 5,7 para las mujeres. Los predictores de mortalidad incluyen la severidad de la demencia en el momento del diagnóstico, la presencia de signos neurológicos como parkinsonismo o alteración de marcha y la presencia de enfermedad médica concomitante (como diabetes o enfermedad cardiaca) (24).

En otros tipos de demencia como la degeneración frontotemporal y sus subtipos se han observado también algunas diferencias de género. La DFT es tan frecuente como la EA de inicio temprano, su prevalencia es de 15 por 100.000 entre los 45 y 65 años (21). La variante comportamental es la más repetida (65 % de los casos), tiene prevalencia mayor en el género masculino y su inicio es más temprano (58 años). La afasia primaria progresiva aporta el 25 % de los casos y la demencia semántica el 20 % (25-27).

## Menopausia y demencia

Las quejas de pérdida de memoria son frecuentes entre los 45 y 60 años de la vida, como ejemplo el 63 % de 230 mujeres en el *Seattle Midlife Health Study* (edad promedio, 47 años), había notado cambios en su memoria en los últimos años (28). En el estudio *Melbourne Women's Midlife Health Project* incluyeron mujeres entre 55 y 66 años, de las 249 participantes el 36 % reportó dificultades para recordar eventos recientes en la semana anterior. Se ha asumido que las dificultades de memoria en este grupo etario pueden estar relacionadas con la menopausia y los cambios hormonales, los niveles bajos de las hormonas podrían ser responsables, al menos en parte, de la mayor reincidencia de la enfermedad de Alzheimer en las mujeres. Sin embargo, los hombres también tienen estas quejas. No hay evidencia convincente que apoye la teoría que los déficits de memoria episódica se relacionan con la perimenopausia (29). Los niveles séricos de estradiol no parecen estar relacionados con los puntajes en las pruebas de memoria (30). No hay mucha información sobre lo que sucede en las mujeres con menopausia precoz o secundaria a cirugía ginecológica.

En el estudio *The Women's Health Initiative Memory Study* se encontró que la administración de estrógenos y progestágenos a mujeres de 65 años y mayores no las protegieron de presentar deterioro cognoscitivo (31-33). Adicionalmente se observó un incremento en el riesgo de presentar cáncer de seno, tromboflebitis y ataque cerebrovascular. Espeland y colaboradores administraron estrógenos conjugados a mujeres en la posmenopausia y evaluaron su respuesta en la función cognoscitiva, el estudio tuvo que ser suspendido por el aumento del riesgo de ataque cerebrovascular. En la evaluación longitudinal de las funciones cognoscitivas se observó un peor desempeño en las mujeres que recibieron los estrógenos conjugados (34-36). Se observó un aumento del riesgo de desarrollar déficit cognoscitivo leve (1,38 IC 1,01 - 1,89) (31, 34). El incremento en el riesgo de presentar deterioro cognoscitivo podría estar relacionado en parte con la frecuencia aumentada de enfermedad cerebrovascular, pero no ha sido demostrado aún. Está definido

que la administración de 0,625 mg o más al día de estrógenos no está indicada para prevenir el desarrollo de enfermedad demencial (31, 32, 35).

No hay información suficiente para definir el riesgo que corren las mujeres sanas que tienen que recibir estrógenos por síntomas vasomotores severos, prevención de osteoporosis en la posmenopausia u otras indicaciones.

Aún hay muchas preguntas y se esperan nuevos estudios que aclaren los beneficios y riesgos de la administración de terapia hormonal.

Igualmente existen estudios no concluyentes en el riesgo para el desarrollo de demencia y el impacto funcional clínico en las mujeres portadoras del receptor alfa estrogénico haplotipos Pvull y Xbal (37, 38).

## Esclerosis lateral amiotrófica

En un último estudio epidemiológico de una población italiana se observó una incidencia de 2,64/100.000 con una tasa de diferencia entre hombre y mujer de 1.28:1. La incidencia cruda fue significativamente más alta en los hombres que en las mujeres. La presentación bulbar es más común entre las mujeres (45.5 %) que entre los hombres (31 %). El porcentaje de mujeres con ELA de inicio temprano (<45 años) es del 12 % comparativamente con el 23 % en hombres (39).

En 1950 el complejo ELA y parkinsonismo-demencia se caracterizó por una alta incidencia identificada entre los nativos de Guam conocidos como Chamorros, incidencia que disminuyó en los años ochenta. Los hallazgos patológicos eran fundamentalmente placas neurofibrilares. Se reevaluaron los 228 casos registrados entre 1997 y 2000 (40) y encontraron 74 casos de demencia. La demencia, de aparición tardía, fue más común en las mujeres (3:1) y cumplían criterios para enfermedad de Alzheimer (llamada "demencia mariana") probable o posible. La frecuencia del alelo APQE-[épsilon] 4 fue uniformemente baja.

En los raros casos de mujeres gestantes con ELA se observa una progresión mortal más rápida de la enfermedad (41-43).

## Conclusiones

Es cada vez mayor el acervo de conocimiento en neurociencia básica para explicar los procesos biológicos que llevan a la muerte neuronal, aun abriendo espacios de especificación desde las particularidades de género, hechos que se corresponden con las evidencias epidemiológicas ya conocidas. Si bien en las enfermedades neurodegenerativas existe un sentido causal multifactorial y un sustrato de susceptibilidad individual, el análisis clínico desde el concepto de género probablemente enriquezca los procesos de abordaje clínico y humanístico.

## Referencias

1. ZHANG Y, BHAVNANI BR. Glutamate-induced apoptosis in primary cortical neurons is inhibited by equine estrogens via down-regulation of caspase-3 and prevention of mitochondrial cytochrome c release. *BMC Neurosci*

2005;24(6):13:1-23.

2. BELCREDITO S, VEGETO E, BRUSADELLI A, GHISLETTI S, MUSSI P, CIANA P, MAGGI A. Estrogen neuroprotection: the involvement of the Bcl-2 binding protein BNIP2. *Brain Res Brain Res Rev* 2001;37(1-3):335-342.
3. MAGGI A, VEGETO E, BRUSADELLI A, BELCREDITO S, POLLIO G, CIANA P. Identification of estrogen target genes in human neural cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2000;74(5):319-325.
4. GARCÍA-SEGURA LM, SANZ A, MÉNDEZ P. Cross-talk between IGF-I and estradiol in the brain: focus on neuroprotection. *Neuroendocrinology* 2006;84(4):275-279.
5. GARCÍA-SEGURA LM, DIZ-CHÁVES Y, PÉREZ-MARTÍN M, DARNAUDÉRY M. Estradiol, insulin-like growth factor-I and brain aging. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32(Suppl 1):57-61.
6. GONZÁLEZ S, MENA MA, LASTRES-BECKER I, SERRANO A, DE YÉBENES JG, RAMOS JA, FERNÁNDEZ-RUIZ J. Cannabinoid CB(1) receptors in the basal ganglia and motor response to activation or blockade of these receptors in parkin-null mice. *Brain Res* 2005;1046(1-2):195-206.
7. HUISMAN E, UYLINGS HB, HOOGLAND PV. Gender-related changes in increase of dopaminergic neurons in the olfactory bulb of Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2008;23(10):1407-1413.
8. HUISMAN E, UYLINGS HB, HOOGLAND PV. A 100 % increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19(6):687-692.
9. ROBOTTON BJ, MULLINS RJ, SHULMAN LM. Pregnancy in Parkinson's disease: case report and discussion. *Expert Rev Neurother* 2008;(12):1799-1805.
10. HAGELL P, ODIN P, VINGE E. Pregnancy in Parkinson's disease: a review of the literature and a case report. *Mov Disord* 1998;13(1):34-38.
11. ROUTIOT T, LUREL S, DENIS E, BARBARINO-MONNIER P. Parkinson's disease and pregnancy: case report and literature review. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2000;29(5):454-457.
12. BÖRJESSON-HANSON A, EDIN E, GISLASON T, SKOOG I. The prevalence of dementia in 95 year olds. *Neurology* 2004;63:2436-2438.
13. VAN DER FLIER WM, SCHELTENS P. Epidemiology and risk factors of Dementia. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 2005;76(Suppl 5):v2-v7.
14. BERR C, WANCATA J, RITCHIE K. Prevalence of dementia in the elderly in Europe. *European Neuropsychopharmacology* 2005;15(4):463-471.
15. BARRER W, LUIS C, KASHUBA A, HARWOOD D. Relative frequencies of Alzheimer's disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the state of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002;16(4):203-212.
16. JORM AF, JOLLEY D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology* 1998;5:728-733.
17. PRADILLA G, BORIS E, VESGA A, LEÓN-SARMIENTO FE Y GRUPO GENECO. Estudio epidemiológico nacional (EPINEURO) colombiano. *Rev Panam Salud Pública*. 2003;14(2):104-111.
18. WITTCHEN HU, JACOBI F. Size and burden of mental disorders in Europe: a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharm* 2005;15:357-376.
19. ALBERCA R, LÓPEZ-SOUSA A. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Ed. Panamericana 1998.
20. HARVEY RJ, SKELTON-ROBINSON M, ROSSOR MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1206-1209.

21. RATNAVALLI E, BRAYNE C, DAWSON K, HODGES JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 2002;58(11):1615-1624.
22. ROSSO S, DONKER KAAT L, BAKS T, JOOSSE M, DE KONING I, PIJNENBURG Y, ET AL. Frontotemporal dementia in the Netherlands patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain* 2003;126(Pt9):2016-2022.
23. IQBAL K, WINBLAD B. Alzheimer's Disease and related disorders: research advances. (eds) Ana Aslan Intl. Acad. of Aging. Bucarest, Romania; 2003.
24. SCARMEAS NS, HONIG LS. Frontotemporal degenerative dementias. *Clin Neurosci Res* 2004;3:449-460.
25. GOLDMAN J. Frontotemporal Dementia: genetics and genetic counseling dilemmas. *Neurologist* 2004;10:227-234.
26. BIRD T, KNOPMAN D, VANSWIETEN J, ROSSO S, FELDMAN H, TANABE H ET AL. Epidemiology and genetics of frontotemporal dementia/Pick's disease. *Ann Neurol* 2003;54:(suppl 5):29-31.
27. VISKONTAS IV, MILLER BL. Frontotemporal dementia. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2007;13(2):87-108.
28. MITCHELL ES, WOODS NF. Midlife women's attributions about perceived memory changes: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *J Womens Health Gen Based Med* 2001;10:351-362.
29. HENDERSON VW. Menopause, cognitive ageing and dementia: practice implications. *Menopause Int* 2009; 15:41-44.
30. HENDERSON VW, DUDLEY EC, GUTHRIE JR, BURGER HG, DENNERSTEIN L. Estrogen exposures and memory at midlife: a population-based study of women. *Neurology* 2003;60:1369-1371.
31. MORRIS JC. Dementia update 2005. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005;19:100-117.
32. SHUMAKER SA, LEGAULT C, RAPP SR, THAL L, WALLACE RB, DCKENE JK, ET AL. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289(20):2651-2662.
33. RAPP SR, ESPELAND MA, SHUMAKER SA, HENDERSON VW, BRUNNER RL, MANSON JE, ET AL. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women. *JAMA* 2003;289(20):2663-2672.
34. ESPELAND MA, RAPP SR, SHUMAKER SA, BRUNNER R, MANSON JE, SHERWIN BB, ET AL. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women; Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291(24):2959-2968.
35. UTIAN WH, ARCHER DF, BACHMANN GA, GALLAGHER C, BRODSTEIN F, HEIMAN JR, ET AL. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2008;15(4Pt1):584-602.
36. HEISS G, WALLACE R, ANDERSON GL, ARAGAKI A, BERESFORD SA, BRZYSKI R, ET AL: WHI Investigators. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008; 299(9):1036-1045.
37. DEN HEIJER T, SCHUIT SC, POLS HA, VAN MEURS JB, HOFMAN A, KOUDESTAAL PJ, ET AL. Variations in estrogen receptor alpha gene and risk of dementia, and brain volumes on MRI. *Mol Psychiatry* 2004;9(12):1129-1135.
38. PORRELLO E, MONTI MC, SINFORIANI E, CAIRATI M, GUAITA A, MONTOMOLI C, ET AL. Estrogen receptor alpha and APOEepsilon4 polymorphisms interact to increase risk for sporadic AD in Italian females. *Eur J Neurol* 2006;13(6):639-644.
39. CHIÒ A, MORA G, CALVO A, MAZZINI L, BOTTACCHI E, MUTANI R; PARALS. Epidemiology of ALS in Italy: a 10-year prospective population-based study. *Neurology* 2009;72(8):725-731.

40. GALASKO D, SALMON D, CRAIG UK, THAL LJ, SCHELLENBERG G, WIEDERHOLT W. Clinical features and changing patterns of neurodegenerative disorders on Guam, 1997–2000. *Neurology* 2002;58(1):90-97.
41. SARAFOV S, DOITCHINOVA M, KARAGIOZOVA Z, SLANCHEVA B, DENGLER R, PETRI S, ET AL. Two consecutive pregnancies in early and late stage of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;28:1-4.
42. LEVECK DE, DAVIES GA. Rapid progression of amyotrophic lateral sclerosis presenting during pregnancy: a case report. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27(4):360-362.
43. VINCENT O, RODRÍGUEZ-ITHURRALDE D. Amyotrophic lateral sclerosis and pregnancy. *J Neural Sci* 1995;129 Suppl:42-43.

